

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

ARTIGOS ORIGINAIS

187

As principais complicações apresentadas pelos pacientes renais crônicos durante as sessões de hemodiálise

The main complications presented by the chronic renal patients during hemodialysis

Fábio de Souza Terra, Ana Maria Duarte Dias Costa, Estevão Tavares de Figueiredo, Alline Moterani de Moraes, Marina Dias Costa, Rosane Dias Costa

193

Evolução da coinfeção de peritonite bacteriana espontânea e vírus da imunodeficiência humana em pacientes cirróticos

Spontaneous bacterial peritonitis and human immunodeficiency virus co-infection's development in cirrhotic patients

Eduardo Alexandre Souza Gois, Moana Machado Barbosa, Rozângela Maria de Almeida Fernandes Wyszomirska

198

Risco cardiovascular na síndrome metabólica: estimativa por diferentes escores

Cardiovascular risk in metabolic syndrome: estimating by different criteria

Regina Coeli Machado, Rogério Baumgratz de Paula, Danielle Guedes Andrade Ezequiel, Alfredo Chaoubach, Mônica Barros Costa

205

Trypanosoma cruzi, hemocultura: uma abordagem prática

Trypanosoma cruzi, hemoculture: a practical approach

Rita Cristina Bezerra, Vicente Amato Neto

208

Avaliação dos medicamentos inapropriados utilizados por idosos admitidos em hospital geral filantrópico

Evaluation of inappropriate medications for elderly ambulatory admitted of a general hospital philanthropy

Bernardo Azoury Nassur, Valcíméria Braun, Livia Terezinha Devens, Renato Lírio Morelato

212

Perfil lipoproteico de pacientes com intolerância à glicose em hospital terciário da cidade de São Paulo

Lipoprotein profile at the time of glucose intolerance diagnosis at a tertiary-care hospital in the city of São Paulo

Livia Nascimento de Matos, Cristiane Bitencourt Dias

216

Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina

Survival of patients with multiple myeloma attended in a reference hospital in South Santa Catarina

Thiago Mamôru Sakae, Nestor Antônio Ferraro dos Santos, Maria Zélia Baldessar

222

Avaliação da atividade protetora gástrica do extrato de raspa de juá

Assessment of gastric protective of rasp juá extract

Márcia Oliveira de Carvalho Romão, Ana Maria Duarte Dias Costa, Fábio de Souza Terra, Marcelo Fabiano Gomes Boriollo, Evelise Aline Soares

MEDICINA DE URGÊNCIA

228

Rumo ao Consenso Internacional de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência 2010 da Aliança Internacional dos Comitês de Ressuscitação

The 2010 Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations – International Liaison Committee on Resuscitation

Sergio Timerman, Maria Margarita Castro Gonzalez, José Antônio Franchini Ramires, Ana Paula Quilici, Renato Delascio Lopes, Antonio Carlos Lopes

ARTIGOS DE REVISÃO

238

Fármacos que induzem glaucoma agudo

Drugs induced acute glaucoma

Enéias Bezerra Gouveia, Gedeão Bezerra Gouveia, César Augusto de Azevedo Bozutti Martinez

246

Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes mellitus. Aspectos atuais

Hyperglycemic crises in diabetes mellitus. Current aspects

Daniel Laguna Neto, Antônio Carlos Pires

254

Síndrome de Sjögren primária

Primary Sjögren's syndrome

Rafael Santos Gomes, Renata Brandalise, Graziela Peluso Alba, Uri Adrian Flato, João Elias de Moura Júnior

266

Miostatina e redução da massa muscular em doenças crônicas

Myostatin and muscle mass in chronic diseases

Daniele Mendes Guizoni, Aline Regina Ruiz Lima, Paula Felipe Martinez, Ricardo Luiz Damatto, Marcelo Diarcádia Mariano Cezar, Camila Bonomo, Katashi Okoshi, Maeli Dal Pai-Silva, Marina Politi Okoshi

RELATOS DE CASOS

272

Paralisia imune: uma complicação do paciente crítico. Relato de caso

Immune paralysis: a complication of the critical ill patient. Case report

João Gaspar Corrêa Meyer Neto, Guilherme Loures Penna, Luiz Fernando Cezar

276

Linfoma de Hodgkin e gestação. Relato de caso e revisão de literatura

Hodgkin's lymphoma and pregnancy. Case report and literature review

Angelo Atalla, Abrahão Elias Hallack Neto, Larissa Rodrigues Riani, Gustavo Mattos Teixeira Soares, Mariel Augusto Vilaça Miranda, Bruna de Oliveira Gomide, Marcella Nascimento e Silva, Rafaella Nascimento e Silva

283

Síndrome de Nutcracker. Relato de caso

Nutcracker of syndrome. Case report

Rafael de Almeida, Elvino Barros, Antonio Balbinotto, Fernando S. Thomé, Fernanda P. M. da Costa

286

Porfiria cutânea tardia. Relato de dois casos

Porphyria cutanea tarda. Case two reports

José Vitor de Oliveira Júnior, Daniele Loureiro Manguieira Paiva, Sheila de Farias Viana Castelo Branco Rocha, Neusa Valente

290

I Congresso Internacional de Medicina de Urgência e Emergência da ABRAMURGEM

Normas para o envio de Temas Livres

As principais complicações apresentadas pelos pacientes renais crônicos durante as sessões de hemodiálise*

The main complications presented by the chronic renal patients during hemodialysis

Fábio de Souza Terra¹, Ana Maria Duarte Dias Costa², Estevão Tavares de Figueiredo³, Alline Moterani de Moraes⁴, Marina Dias Costa⁵, Rosane Dias Costa⁵

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

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia existem atualmente mais de 60 mil pacientes em tratamento renal substitutivo e, portanto, sujeitos a todas as suas possíveis complicações. O objetivo deste estudo foi conhecer as principais complicações apresentadas pelos pacientes renais crônicos durante as sessões de hemodiálise.

MÉTODO: Trata-se de um estudo descritivo, transversal e quantitativo, desenvolvido em uma clínica de hemodiálise de um hospital universitário do município de Alfenas, MG, com 30 pacientes que se encontravam em tratamento no período de janeiro e fevereiro de 2006. Para a coleta dos dados

foi utilizado um questionário com questões estruturadas e semi-estruturadas. Após o levantamento dos dados, esses foram inseridos no *software* SPSS versão 10.0.

RESULTADOS: Pode-se observar que, 73,33% dos pacientes eram do sexo masculino; 36,66% tinham insuficiência renal crônica (IRC) há mais de 5 anos; 26,67% faziam hemodiálise há mais de 2 e menos de 3 anos; 86,66% encontravam-se aposentados ou com licença saúde; e 96,67% realizavam três sessões semanais. Quanto à ocorrência de complicações, 96,66% dos pacientes já tinham apresentado alguma complicação durante as sessões, decorrente do tratamento hemodialítico. As principais complicações foram: hipotensão arterial seguida de vômito, tontura, cefaleia, hipertensão arterial e arritmia cardíaca.

CONCLUSÃO: Neste estudo observou-se que a ocorrência de complicações apresentadas pelos pacientes com IRC durante as sessões de hemodiálise foi frequente; assim, recomenda-se que a constante avaliação dessas complicações deva estar inserida em qualquer programa de controle da qualidade do tratamento por hemodiálise.

Descritores: Complicações, Hemodiálise, Insuficiência renal crônica, Terapia renal substitutiva.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Currently, according to Brazilian Society of Nephrology there are over than 60 thousand patients into substitutive kidney treatment and, therefore, subjected to all its complications. The objective of this research was identifying the mains complications suffered by patients with chronic kidney failure (CKF) during hemodialysis sessions.

METHOD: This is an descriptive, transversal and quantitative approaches developed in a hemodialysis clinic in a University Hospital in Alfenas, MG, with all 30 patients who were treated at the clinic between January and February 2006. Data were collected using a questionnaire with structured and semi-structured questions. After the collecting the data, they were entered into SPSS version 10.0.

1. Professor da Faculdade de Enfermagem da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade José do Rosário Vellano (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 Faculdade de Ciências Médicas da Universidade José do Rosário Vellano (FCM-UNIFENAS); Doutora em Farmacologia pela UNICAMP; Coordenadora do Mestrado em Saúde da UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

3. Graduando (6º Ano) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade José do Rosário Vellano (FCM-UNIFENAS). Alfenas, MG, Brasil

4. Graduanda (5º Ano) da Faculdade de Farmácia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade José do Rosário Vellano (FCM-UNIFENAS). Alfenas, MG, Brasil

5. Médica pela Universidade José do Rosário Vellano (FCM-UNIFENAS) e Mestre em Clínica Médica pela Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Alfenas, MG, Brasil

Apresentado em 22 de fevereiro de 2010

Aceito para publicação em 30 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

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

RESULTS: It can be observed that 73.33% of the patients were male, 36.66% had CKF for over 5 years, 26.67% of them were submitted to dialysis for more than 2 and less than 3 years, 86, 66% were retired or on sick leave, and 96.67% held three times a week. Considering the occurrence of complications, 96.66% of respondents had already experienced some complication during the sessions, due to hemodialysis. The main complications were: hypotension, followed by vomiting, dizziness, headache, arterial hypertension and cardiac arrhythmia.

CONCLUSION: In this study the occurrence of complications presented by patients with chronic renal failure during hemodialysis was common. Therefore it is proposed the constant evaluation of these complications included in any program of controlling the quality of care of those submitted to hemodialysis.

Keywords: Complications, Hemodialysis, Chronic kidney failure, Renal replacement therapy.

INTRODUÇÃO

O aumento da incidência das doenças crônicas na população é um fato conhecido e tem suscitado muitas discussões sobre a questão. O cuidado à saúde das pessoas com essas doenças tem sido um grande problema na área da Saúde Pública, abrangendo várias dimensões e representando um desafio a ser enfrentado no dia a dia, tanto por aqueles que vivenciam a situação quanto para os cuidadores¹.

Dentre as doenças crônico-degenerativas destacam-se o diabetes *mellitus*, a hipertensão arterial, as artrites, as doenças cardiovasculares e a insuficiência renal crônica (IRC)². A IRC é definida como uma síndrome provocada por uma variedade de nefropatias que em decorrência de sua evolução progressiva³, determinam de modo gradativo e quase sempre inexorável uma redução global das múltiplas funções renais, isto é, glomerulares, tubulares e endócrinas. Em consequência, os rins tornam-se incapazes de desempenhar suas múltiplas e essenciais atividades hemostáticas. A progressão da IRC se deve a múltiplos mecanismos vasculares, metabólicos e imunológicos, que envolvem fatores hemodinâmicos e mecânicos, substâncias vasoativas, citocinas e fatores de estresse⁴. Um dos principais e mais utilizados métodos de tratamento da IRC é a hemodiálise, que é um processo terapêutico capaz de remover catabólitos do organismo e corrigir as modificações do meio interno por meio da circulação do sangue em equipamento idealizado 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. Durante o tratamento, o sangue flui, por tubos, para o dialisador; este filtra os resíduos e o excesso de líquidos; a

seguir, o sangue flui por meio de outro tubo e volta para o organismo do paciente^{3,5}.

O último censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), referente aos dados de 2004/2005, aponta que existem atualmente 65.121 pacientes em tratamento renal substituto. Desses, 57.988 em hemodiálise, 4.363 em diálise peritoneal ambulatorial contínua, 2.485 em diálise peritoneal automatizada e 285 em diálise peritoneal intermitente. Vale ressaltar que, 517 desses pacientes têm menos de 15 anos e 72,4% dos centros de diálise oferece três turnos de trabalho⁶.

Com relação ao tempo de permanência em tratamento hemodialítico, o processo normalmente é feito em quatro horas, e em média, três vezes por semana². Assim, esses usuários da hemodiálise passam cerca de 40 horas mensais, durante anos, ligados ao equipamento e monitorados por profissionais de saúde⁷.

Mesmo com a crescente sofisticação desses equipamentos nas últimas décadas, tornando esse procedimento seguro e capaz de manter a vida dos pacientes por longos períodos, vale mencionar que, segundo Castro⁸ em 30% das sessões de hemodiálise pode ocorrer algum tipo de complicação decorrente desta modalidade terapêutica. Essas complicações incluem: hipotensão arterial (como uma das principais), câimbras, náuseas e vômitos, cefaleia, dor no peito, dor lombar, prurido, febre e calafrios, diarreia, reações alérgicas, arritmia cardíaca, embolia gasosa, hemorragia gastrointestinal, problemas metabólicos, convulsões, espasmos musculares, insônia, inquietação, demência, infecções, pneumotórax ou hemotórax, isquemia ou edema na mão e anemia^{9,10}.

Com relação às complicações ocorridas durante a hemodiálise e os sintomas da IRC, Trentini, Silva e Martins¹¹ relataram que a qualidade de vida desses pacientes é afetada pela gravidade desses sintomas e por intercorrências clínicas, ou complicações paralelas como dor ou dispneia e quantidade de medicação exigida para aliviar esses sintomas. Poucos tratamentos são livres de efeitos colaterais, e os sintomas que esses efeitos induzem podem aumentar ou reduzir o potencial dos benefícios do tratamento.

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo conhecer as principais complicações apresentadas pelos pacientes renais crônicos durante as sessões de hemodiálise; para assim oferecer subsídios aos profissionais de saúde que atendem esses pacientes, na tentativa de minimizar essas complicações durante o tratamento hemodialítico, além de oferecer o tratamento e a assistência adequada quando elas ocorrerem.

MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) tendo o parecer aprovado sob o protocolo nº 116/2005 e com autorização da Diretoria Clínica do Hospital e da clínica de

hemodiálise, realizou-se este estudo descritivo, transversal e quantitativo, o qual foi desenvolvido em uma clínica de hemodiálise de um hospital universitário do município de Alfenas, MG.

A população de estudo constituiu-se de todos os 30 pacientes que se encontravam em tratamento na referida clínica no período da coleta de dados, que se estendeu pelo período de janeiro a fevereiro de 2006.

Solicitou-se aos participantes a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme a Resolução 196/96 que trata da pesquisa envolvendo os seres humanos, sendo garantido o anonimato e o direito de desistência em qualquer fase da pesquisa^{12,13}.

Para a coleta dos dados foi utilizado um questionário com questões estruturadas e semiestruturadas, abordando os aspectos socioeconômicos e a caracterização clínica dos participantes do estudo, além do levantamento sobre as principais complicações apresentadas durante a hemodiálise. Este instrumento foi submetido a um teste piloto em uma clínica de hemodiálise do município de Varginha, MG, com o objetivo de verificar a melhor forma 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, esses foram inseridos no *software* SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 10.0, para tabulação dos dados e elaboração das tabelas, apresentados em valores absolutos e percentuais.

RESULTADOS

Com relação à caracterização da população em estudo, pode-se observar que 73,33% eram do sexo masculino; 36,67% tinham mais de 35 anos e menos de 50; 60% moravam em cidades circunvizinhas do município de Alfenas; 70% eram casados; 46,67% tinham menos do que oito anos de escolaridade; 73,33% eram católicos; 36,66% tinham IRC há mais de 5 anos; 26,67% eram submetidos à hemodiálise há mais de 2 e menos de 3 anos; 86,66% encontravam-se aposentados ou com licença saúde; 50% tinham renda familiar de 1 a 2 salários mínimos; 83,33% tinham casa própria; 26,66% residiam com mais 2 pessoas; 96,67% realizavam três sessões semanais de hemodiálise.

Em relação à ocorrência de complicações durante a realização da hemodiálise, observou-se que 29 (96,66%) entrevistados já tinham apresentado alguma complicação decorrente do tratamento hemodialítico, enquanto apenas um (3,34%) não havia apresentado.

De acordo com a tabela 1, a principal complicação relatada pelos participantes foi hipotensão arterial (18 pacientes ou 62,07% do total), seguida de vômito em 13 pacientes (44,83%) e tontura em 12 pacientes (41,38%). Algumas

complicações ocorreram apenas uma vez, tais como dor no peito, dispnéia, câimbras, desmaios, entre outras.

Tabela 1 - Distribuição das complicações apresentadas pelos pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise

Complicações	N	%
Hipotensão arterial	18	62,07
Vômito	13	44,83
Tontura	12	41,38
Cefaleia	7	24,14
Hipertensão arterial	7	24,14
Arritmia cardíaca	2	6,90
Dor no peito	1	3,45
Hipoglicemia	1	3,45
Desmaio	1	3,45
Fraqueza	1	3,45
Câimbras	1	3,45
Sudorese	1	3,45
Dor estomacal	1	3,45
Infarto	1	3,45
Dispneia	1	3,45

NOTA: Houve mais de uma resposta por entrevistado.

DISCUSSÃO

Quando administrada por pessoal competente e com os recursos técnicos indispensáveis, a hemodiálise (HD) é um processo terapêutico praticamente isento de riscos para a vida do paciente. Todavia, algumas complicações podem ocorrer, mesmo quando é realizada dentro da melhor técnica¹⁴.

Nos últimos 50 anos, a introdução de novos avanços tecnológicos no tratamento hemodialítico tornou esse procedimento seguro e capaz de manter a vida dos pacientes por longos períodos. Entretanto, em 30% das sessões de HD, pode ocorrer algum tipo de complicação. Assim sendo, a constante avaliação dessas complicações deve estar inserida em qualquer programa de controle da qualidade⁸.

Como observado nos dados obtidos no presente estudo, a ocorrência de algum tipo de complicação durante as sessões de hemodiálise é frequente. É raro encontrar algum paciente que ainda não tenha apresentado complicações durante o tratamento hemodialítico. Assim, mesmo estando há anos em tratamento, essas pessoas continuam controlando o funcionamento do equipamento de HD e atentos a qualquer sintoma incomum no seu organismo. A vigilância é a maneira dos pacientes se protegerem de futuras complicações. Isso não significa que eles não confiam totalmente na tecnologia e nem no trabalho dos cuidadores, mas sim ao medo de apresentarem alguma alteração que possa vir a prejudicar a sua saúde⁷.

Daugirdas e Ing¹⁵ observaram que as principais complicações durante a realização da hemodiálise são as seguin-

tes: hipotensão (20% a 30% das diálises), câimbras (5% a 20%), náuseas e vômitos (5% a 15%), cefaleia (5%), dor no peito (2% a 5%), dor lombar (2% a 5%), prurido (5%), febre e calafrios (menos que 1%). Os dados do presente estudo estão em consonância com esse relato da literatura, constatando-se que a hipotensão arterial foi uma das principais complicações ocorridas durante a hemodiálise, assim como os vômitos.

A seguir são descritas as causas, frequência e tratamento das principais complicações apresentadas pelos pacientes desse estudo durante as sessões de HD.

Hipotensão arterial

A hipotensão arterial é, sem dúvida, a principal complicação do tratamento hemodialítico, ocorrendo em até 20% das sessões. A fisiopatologia envolve a taxa de ultrafiltração, a diminuição da osmolaridade, a temperatura do dialisato, redução do volume intravascular, hiponatremia, aumento na liberação de substâncias vasodilatadoras e redução da liberação de vasoconstritoras, conduzindo à redução do débito cardíaco e da resistência vascular periférica^{8,14}.

Outras causas referem-se a ganho excessivo de peso, superaquecimento da solução de diálise, ingestão de alimentos, uso de anti-hipertensivos, sendo que a hipotensão é um reflexo primário da grande quantidade de líquidos que é removida do volume plasmático durante uma sessão de diálise¹⁶.

Outra causa a ser investigada é a perda de sangue ao nível das conexões, a ruptura da membrana, ou o sangramento em locais de cirurgia recente ou pelo trato gastrointestinal¹⁴. O tratamento baseia-se na diminuição da ultrafiltração e implica na infusão de solução salina fisiológica, plasma e agentes hipertônicos e se necessário, colocar o paciente na posição de Trendelenburg e administrar oxigênio por via nasal^{8,14}.

Síndrome do desequilíbrio da diálise

Caracteriza-se por confusão mental, cefaleia, náuseas, vômitos, tremores, agitação, delírio, contrações musculares ou mesmo crises convulsivas generalizadas. Geralmente observa-se ao final da diálise ou no período pós-diálise imediato. Não é bem conhecida sua causa, mas admite-se que esteja relacionada à rápida remoção da ureia do sangue. O tratamento consiste, sobretudo, na administração profilática de medicamento anticonvulsivante no início da diálise a todo paciente com níveis excessivamente altos de ureia no sangue. Quando ocorrem convulsões, o paciente deve ser sedado e a diálise suspensa, podendo ser reiniciada algumas horas depois, se sua condição clínica permitir. A sua duração, em geral, é cerca de 12h, sendo rara a persistência de sintomas por tempo mais prolongado. O seu prognóstico geralmente é bom^{8,14}.

Reação pirogênica e bacteremia

Essas reações caracterizam-se por febre, calafrios, hipotensão, choque e tremores, e podem ocorrer durante a diálise. Podem ser decorrentes da contaminação do banho, do hemodialisador, dos equipos de entrada e saída de sangue e agulhas por bactérias ou por substâncias protéicas^{8,14}.

Vale ressaltar que são raras com os modernos sistemas de tratamento de água por osmose reversa, mas punção de fístula nativa ou de enxerto infectado também favorece o aparecimento de infecção sistêmica⁸. O local de acesso é a fonte de 50% a 80% das bacteremias (principalmente os cateteres)¹⁶. Vale ressaltar que, o paciente renal crônico é imunodeprimido e, conseqüentemente tem suscetibilidade aumentada para infecções. As infecções bacterianas nos pacientes com IRC podem progredir de maneira rápida¹⁶. Quando essas reações pirogênicas ocorrem são geralmente tratadas com antitérmicos¹⁴.

Náuseas e vômitos

Ocorrem em cerca de 10% dos tratamentos hemodialíticos. As suas causas principais são: hipotensão, hipertensão arterial, úlcera gástrica, síndrome de desequilíbrio, ansiedade, ingestão de alimentos durante a HD e hipercalcemia. Sugere-se como tratamento a correção da causa, e se persistir deve ser administrado antiemético^{2,14,16}.

Hipertensão arterial

A crise hipertensiva é uma complicação pouco frequente durante a HD e sua fisiopatologia obscura. Em alguns pacientes, observam-se elevação nas catecolaminas e, em outros pacientes, ativação do sistema renina-angiotensina secundária à depleção de volume^{8,17}. A elevação súbita da pressão arterial durante a diálise pode ser devida a sobrecarga de volume, ansiedade ou síndrome de desequilíbrio¹⁴. O tratamento é feito pela correção da causa e pela administração de hipotensores, como nifedipina e captopril. A sobrecarga de volume pode ser aliviada pelo aumento da ultrafiltração, e no caso de ansiedade, a psicoterapia e os sedativos prestam boa ajuda¹⁴.

Cefaleia

É um sintoma frequente em pacientes com IRC submetidos à HD. As causas mais encontradas são: a hipertensão arterial, hipotensão arterial, alterações no peso corporal e ansiedade^{14,18}. Pode ser também uma manifestação sutil da síndrome do desequilíbrio, ou pode estar relacionada ao uso de solução de diálise contendo acetato¹⁵.

Daugirdas e Ing¹⁵ relataram que, em pacientes que ingerem café, a cefaleia pode ser uma manifestação de abstinência de cafeína, uma vez que a sua concentração sanguínea é reduzida agudamente durante a HD. Essa alteração física é tratada por meio de analgésicos e pela eliminação da causa¹⁴.

Arritmia cardíaca

Não é comum o aparecimento de arritmia durante a diálise em paciente que não sofre de doença cardiovascular, sendo que a sobrecarga de fluidos deve ser considerada e eliminada. Deve-se verificar se não está baixa a concentração de potássio do banho, especialmente em paciente digitalizado¹⁴. Em contraposição à afirmação anterior, com relação à ocorrência dessa complicação, a arritmia cardíaca ventricular ou supraventricular é complicação frequente durante a HD em pacientes com doença cardiovascular, sendo observada principalmente em pacientes com acentuada hipertrofia ventricular esquerda, doença cardíaca isquêmica e doença pericárdica⁸.

O tratamento da arritmia é o habitual, tendo-se, entretanto, o cuidado de evitar o uso de digitálico devido ao risco de intoxicação provocado pelas oscilações do nível de potássio sérico¹⁴. O uso de dialisato com bicarbonato parece reduzir a frequência de arritmias a diálise⁸.

Precordialgia

Ocorre nos pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, principalmente quando não se utiliza o enchimento prévio do sistema de circulação extracorpórea com sangue ou solução fisiológica, ou quando o paciente apresenta anemia extrema¹⁴.

Essa complicação pode estar associada à ocorrência de angina, que é comum durante a diálise, bem como as inúmeras causas possíveis de dor torácica como, por exemplo, a hemólise¹⁵.

Hemorragias

Ocorrem quando a heparinização é inadequada e ocasiona uma perda de até 250 mL de sangue, que geralmente exige reposição imediata¹⁴. São causadas pela passagem ou tentativas de passagem de cateteres para HD ou são complicações decorrentes da desconexão das linhas de diálise⁸.

Convulsões

Geralmente relacionadas com a síndrome de desequilíbrio ou com a hiponatremia grave, consequente a erro na composição do banho. O tratamento baseia-se no uso de medicamentos anticonvulsivantes¹⁴.

Lombalgia

A lombalgia é de início agudo; e às vezes extremamente intensa, que alguns autores relacionam a isquemia da cauda equina. Responde mal à administração de analgésicos, porém é aliviada com a diminuição do fluxo sanguíneo¹⁴.

Câimbras

É uma complicação frequente da hemodiálise. Elas predominam nos membros inferiores e ocorrem, preferencial-

mente, na segunda metade da HD. Frequentemente são precedidas por hipotensão arterial. A fisiopatologia não está totalmente esclarecida e ocorre associada ao desequilíbrio entre ultrafiltração e reenchimento vascular^{8,16}.

Os três fatores predisponentes mais importantes na sua etiologia são: a hipotensão, o paciente abaixo do peso seco e o uso de solução dialítica pobre em sódio¹⁵.

Como tratamento, a reposição aguda de volume com solução salina isotônica ou soluções hipertônicas é efetiva em reduzi-las, assim como a realização de massagens nos membros afetados⁸.

Hipoxemia

A hipoxemia de duração e intensidade variável pode ocorrer durante a HD; entretanto, sua expressão clínica é pequena e aparece, principalmente, nos pacientes com importante doença pulmonar ou naqueles com doença cardíaca isquêmica não compensada. Ocorre cerca de 15 minutos após o início da hemodiálise, às vezes causando sintomas respiratórios ou cardíacos em pacientes com doença pulmonar subjacente. Essa complicação raramente necessita de intervenção médica e se limita a oferecer oxigênio^{2,8}.

Reações alérgicas

As reações do tipo anafilático são raras e ocorrem principalmente com dialisadores novos e ao óxido de etileno utilizado na sua esterilização. Os principais sinais e sintomas são: queimação retroesternal ou ao longo da fístula arteriovenosa, sudorese, calor, urticária e prurido, edema facial ou palpebral, aumento da secreção brônquica, broncoespasmo, dispneia, bradicardia e hipotensão arterial. O tratamento inclui a imediata suspensão da diálise sem retorno do sangue para o paciente. De acordo com a intensidade dos sintomas, podem-se utilizar anti-histamínicos, adrenalina, corticoide e suporte ventilatório⁸.

Prurido

O prurido pode, em alguns pacientes, iniciar-se ou agravar-se durante a sessão de HD. Nessas condições, a fisiopatologia é incerta, e o tratamento inclui o uso de anti-histamínicos e benzodiazepínicos. Os pacientes devem ser aconselhados a tomar banhos rápidos e com água em temperatura ambiente, além de utilizarem cremes hidratantes⁸.

CONCLUSÃO

Na área da Nefrologia, atualmente as atenções começaram a se voltar para a instituição de tratamento que vise à melhora da qualidade de vida do portador de nefropatia crônica, como um fator relevante no cenário da terapêutica renal, e não apenas a extensão de sua vida.

Isso se deve ao fato do portador de IRC conviver com uma

doença incurável que o obriga a submeter-se a um tratamento doloroso, de longa duração, que provoca muitas limitações. Geralmente esses problemas são o isolamento social, perda de emprego, dependência da Previdência Social, perda da autoridade no contexto familiar, afastamento dos amigos, impossibilidade de passeios e viagens prolongadas em razão da periodicidade das sessões de hemodiálise, diminuição da atividade física, disfunção sexual, entre outros. Além disso, esses pacientes podem apresentar complicações durante e após o tratamento, acentuando o prejuízo no seu estado de saúde.

Além disso, o renal crônico ainda estabelece uma relação de dependência desse equipamento, de uma equipe especializada, além da obrigatoriedade de aceitar e assumir um esquema terapêutico rigoroso para manutenção de sua vida. Como observado, a ocorrência de complicações apresentadas pelos pacientes renais crônicos durante as sessões de hemodiálise é frequente. Assim, a constante avaliação dessas complicações deve estar inserida em qualquer programa de controle da qualidade do tratamento. Deve também orientar o paciente sobre as possíveis complicações e como elas ocorrem, para que este esteja alerta a qualquer alteração física durante a hemodiálise.

Neste universo marcado pela especificidade do paciente renal crônico e pela complexidade do tratamento, não basta que os profissionais se preocupem somente com a utilização de recursos tecnológicos sofisticados ou com a adequação estrutural dos serviços de hemodiálise. Torna-se imprescindível o resgate e a valorização do paciente enquanto pessoa que tem a sua forma singular de pensar, agir e sentir.

O profissional da equipe de saúde deve também ajudar o paciente a desenvolver uma autoimagem positiva, a descobrir maneiras novas de viver dentro de seus limites e a desenvolver um estilo de vida que lhe permita assumir a responsabilidade por seu tratamento e sua vida, enfim, ser um indivíduo ativo na sociedade em que vive. É de fundamental importância a colaboração por parte dos familiares e da sociedade, de forma que esses indivíduos possam, quando possível, ser inseridos no mercado de trabalho.

REFERÊNCIAS

1. da Silva DM, Vieira RM, Koschnik Z, et al. Quality of life of patients with chronic renal insufficiency in hemodialysis treatment. *Rev Bras Enferm* 2002;55(5):562-7.
2. Barros E, Manfro RC, Tomé FS, et al. Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 1999.
3. Marcondes E. *Pediatria básica*. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1999.
4. Almeida JB. Atualização em hipertensão arterial: hipertensão arterial e progressão da lesão renal. Em que podemos intervir? *J Bras Nefrol* 1998;20(3):327-31.
5. Perso P. Hemodiálise [acesso em 2009 Jun]. Disponível em <http://www.perso.com.br>.
6. Censo dos Centros de Diálise no Brasil – 2004/2005 [página de internet]. Sociedade Brasileira de Nefrologia [acessado 2009 Jun]. Disponível em <http://www.sbn.org.br>.
7. Trentini M, Corradi EM, Araldi MAR, et al. Qualidade de vida de pessoas dependentes de hemodiálise considerando alguns aspectos físicos, sociais e emocionais. *Texto Contexto – Enferm* 2004;13(1):74-82.
8. Castro MCM. Atualização em diálise: complicações agudas em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2001;23(2):108-13.
9. Berkow R, Fletcher AJ. *Manual Merck de Medicina*. 16ª Ed, São Paulo: Roca; 1995. p. 1657-8.
10. Tomé FS, Karohl C, Gonçalves LFS, et al. Métodos dialíticos. In: Barros E, Manfro RC, Tomé FS, (editores) et al. *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento*. 2ª Ed, Porto Alegre: Artmed; 1999. p. 441-59.
11. Trentini M, Silva DGV, Martins CR, et al. Qualidade de vida dos indivíduos com doenças cardiovasculares crônica e diabetes mellitus. *Rev Gaúcha Enferm* 1990;11(2):20-7.
12. Gauthier JHN, Cabral IE, Santos I, et al. Pesquisa em enfermagem: novas metodologias aplicadas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 279-84.
13. 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.
14. Araújo JCO, Andrade DF. Diálise artificial. In: Paolucci AA, (editor). *Nefrologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p. 338-61.
15. Daugirdas JT, Ing TS. *Manual de diálise*. 2ª Ed, Rio de Janeiro: Medsi; 1999.
16. Fermi MRV. *Manual de diálise para a enfermagem*. Rio de Janeiro: Medsi; 2003.
17. Veiga HC, Pinheiro LA, Lugon JR. Revisão/atualização em diálise: alterações cardiovasculares em pacientes em hemodiálise regular. *J Bras Nefrol* 2004;20(3):336-41.
18. Antoniazzi AL, Bigal ME, Bordini CA, et al. Cefaléia relacionada à hemodiálise: análise dos possíveis fatores desencadeantes e do tratamento empregado. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(3):614-18.

Evolução da coinfeção de peritonite bacteriana espontânea e vírus da imunodeficiência humana em pacientes cirróticos*

Spontaneous bacterial peritonitis and human immunodeficiency virus co-infection's development in cirrhotic patients

Eduardo Alexandre Souza Gois¹, Moana Machado Barbosa¹, Rozângela Maria de Almeida Fernandes Wyszomirska²

*Recebido do Hospital Escola Hélvio Auto, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, AL.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A cirrose hepática é um processo patológico irreversível do parênquima hepático, caracterizado pela presença de fibrose hepática, nódulos de regeneração e reorganização da arquitetura lobular. A evolução do paciente cirrótico é insidiosa, inicialmente assintomática ou com sintomas inespecíficos, como perda de peso e fraqueza, até quadros graves decorrentes da necrose hepatocelular e hipertensão portal. A insuficiência hepática gera maior suscetibilidade às infecções, desde a diminuição da remoção de endotoxinas e bactérias até quadros de imunossupressão. Uma possível consequência desta deficiência imunológica é a peritonite bacteriana espontânea (PBE), atingindo cerca de 30% dos pacientes cirróticos descompensados. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem como característica o tropismo por células de defesa, especialmente os linfócitos TCD4, comprometendo assim a função do sistema imunológico. O objetivo deste estudo foi observar a evolução da coinfeção da PBE e o HIV, em pacientes cirróticos com diagnóstico de PBE (controle) e pacientes cirróticos com PBE e portadores do HIV, correlacionando etiologia da hepatopatia, grau de comprometimento da função hepática, contagem de linfó-

citos TCD4 e tratamento.

MÉTODO: Estudo transversal, retrospectivo, descritivo, analisando-se 143 prontuários de pacientes atendidos no Hospital Escola Hélvio Auto, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008, com diagnóstico de cirrose hepática complicada com PBE.

RESULTADOS: A etiologia mais frequente da cirrose foi hepatite C (41,3%). O grupo com coinfeção PBE/HIV apresentou níveis menores de albumina ($2,9 \pm 0,6$ g/dL) em relação ao grupo controle ($3,4 \pm 0,6$ g/dL), com valor de $p = 0,001$, além de apresentar maior mortalidade (37% *versus* 21%), com $p = 0,026$.

CONCLUSÃO: Os dados coletados confirmaram pior evolução clínica quando há coinfeção de PBE/HIV.

Descritores: Cirrose hepática, Peritonite bacteriana espontânea, Vírus da imunodeficiência humana.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The liver cirrhosis is an irreversible pathological process in liver parenchyma characterized by the presence of hepatic fibrosis, regenerative nodules and lobular architecture's reorganization. Cirrhotic patients' evolution is insidious, initially asymptomatic or nonspecific symptoms such as weight loss and weakness, due to severe hepatocellular necrosis and portal hypertension. Liver failure results in an increased susceptibility to infections, since the decrease of endotoxins and bacteria's removal to immunosuppression. A possible consequence of this immunodeficiency is the spontaneous bacterial peritonitis (SBP), reaching about 30% of decompensated cirrhotic. The human immunodeficiency virus' (HIV) infection has as characteristic tropism for immune cells, especially CD4 T lymphocytes, thus compromising immune system's function. This study's objective was to observe the spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and HIV co-infection in patients with liver cirrhotic and controls, to correlate the etiology of hepatic's disease, degree of impairment of liver function, CD4 count and treatment.

1. Graduando em Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas. Maceió, AL, Brasil

2. Professora Doutora em Gastroenterologia da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas. Maceió, AL, Brasil

Apresentado em 22 de março de 2010

Aceito para publicação em 05 de maio de 2010

Não possui fontes de fomento ou conflito de interesses.

Endereço para correspondência:

Eduardo Alexandre Souza Gois

Rua Durval Guimarães, nº 1158/302 – Ponta Verde
57035-060 Maceió, AL.

E-mail: eduardoasgois@yahoo.com.br

METHOD: Analysis of data taken from 143 patient records attended in Hospital Helvio Auto, in the period of January 2004 to December 2008, with diagnosis of liver cirrhotic complicated with SBP.

RESULTS: The most common etiology of cirrhosis was hepatitis C (41.3%), and the group coinfecting with SBP/HIV had lower levels of albumin (2.9 ± 0.6 g/dL) $p = 0.001$, and higher mortality (37% versus 21%) $p = 0.026$, compared the group with SBP.

CONCLUSION: The data collected confirm a worse outcome when there is clinical co-infection SBP/HIV.

Keywords: Human immunodeficiency virus, Liver cirrhotic, Spontaneous bacterial peritonitis.

INTRODUÇÃO

A importância de infecções em pacientes cirróticos vem sendo demonstrada, pois cerca de 30% a 50% dos pacientes possuem algum tipo de complicação decorrente de infecção quando admitidos no hospital; e 15% a 35% desenvolvem infecções após a internação¹, com maior prevalência de infecção bacteriana, que determina pior prognóstico^{2,3}.

As infecções mais frequentemente descritas nessa população são infecção urinária, pneumonia, infecção de pele e tecido celular subcutâneo e a peritonite bacteriana espontânea⁴. As causas desta maior suscetibilidade à infecção, especialmente neste grupo de pacientes são diversas, desde a capacidade diminuída do fígado cirrótico em remover as endotoxinas e bactérias, em decorrência da circulação colateral existente e da diminuição da atividade do sistema retículo endotelial; até estado de imunodepressão sistêmica e local representado pelas alterações de complemento, imunoglobulinas e atividade opsonina plasmática e do líquido ascítico⁵⁻⁷.

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma das principais complicações que acomete pacientes cirróticos com ascite, com elevadas taxas de morbimortalidade⁸. Entende-se por PBE a infecção bacteriana do líquido ascítico em pacientes portadores de cirrose hepática. O seu diagnóstico é simples, realizado pela contagem de leucócitos polimorfonucleares (PMN) no líquido ascítico, quando o número for superior a 250 PMN/mm³. Além da análise do líquido ascítico, deve ser excluída a presença de focos intra-abdominais de infecção (peritonites secundárias), como abscessos intra-abdominais e perfuração intestinal, ou inflamação, como colecistite ou pancreatite aguda¹⁰. As bactérias Gram-negativas são isoladas em 80% dos casos com cultura positiva. *E. coli*, estreptococos (principalmente pneumococo) e *Klebsiella* causam a maioria dos episódios de PBE em pacientes que não estão recebendo descontaminação intestinal¹.

A prevalência de PBE em pacientes cirróticos internados com ascite foi avaliada em estudos prospectivos e variou de

7% a 25%, enquanto o conjunto de infecções bacterianas atinge prevalências de 15% a 47%. Por outro lado, no grupo controle de infecções hospitalares em não cirróticos, a taxa de infecção varia em torno de 5% a 10%. Os cirróticos descompensados, particularmente na classe C da classificação de Child-Pugh, são mais propensos a desenvolver tais infecções do que os compensados⁹. Outros fatores como icterícia, desnutrição e, principalmente, a hemorragia digestiva alta, predispõem ao desenvolvimento de PBE. A infecção do líquido ascítico propicia o surgimento de insuficiência renal do tipo funcional e reversível ou síndrome hepatorenal do tipo I, com sobrevida média de 15 dias^{11,12}. Sua taxa de mortalidade se manteve constante apesar do desenvolvimento de novas classes de antibióticos e do diagnóstico precoce de PBE¹³.

Os seus principais sinais clínicos compreendem sinais de infecção peritoneal, como dor abdominal, febre, alteração de motilidade intestinal (diarreia, íleo paralítico), ou sinais de infecção sistêmica e encefalopatia hepática. A investigação inclui pesquisa de elementos anormais e sedimentares da urina, urinocultura, hemograma completo, cultura e celularidade do líquido ascítico e positividade das hemoculturas¹⁴.

O objetivo deste estudo foi determinar a evolução da coinfeção PBE/HIV em comparação aos pacientes cirróticos apenas com PBE, internados em hospital público terciário de Maceió, bem como descrever o perfil sócio-demográfico (idade e sexo) destes pacientes; avaliar a evolução de comprometimento hepático por dosagem enzimática e da albumina sérica, tratamento farmacológico, dosagem de TCD4 e realização do tratamento anti-retroviral.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – CEP/UNCISAL (Protocolo nº 1363) realizou-se este estudo transversal, retrospectivo, descritivo, por meio da análise de 143 prontuários de pacientes atendidos com diagnóstico clínico e laboratorial de cirrose hepática cuja evolução continha peritonite bacteriana aguda (PBE), atendidos no Hospital Escola Hélio Auto, unidade pública de referência terciária no Estado de Alagoas, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008. Os instrumentos da pesquisa foram dois questionários estruturados, questionário tipo “A” para o grupo com coinfeção PBE/HIV (classificado como grupo A) e tipo “B” para o grupo apenas com PBE (classificado como grupo B). O questionário continha dados sobre o perfil social, a evolução clínica da PBE, a etiologia da hepatopatia causadora da cirrose, o grau de comprometimento da função hepática laboratorial com dosagem de enzimas hepáticas (alanina aminotransferase/ALT, as-

partato aminotransferase/AST e bilirrubina total), dosagem da albumina sérica, tempo de protrombina (TAP); tipo de medicação utilizada no tratamento. Para o grupo A havia dados extras sobre o número de linfócitos TCD4 e o tratamento anti-retroviral.

Os resultados foram submetidos à análise estatística pelo programa Bioestat versão 5.0, descritos em tabelas com média e desvio-padrão e por frequência, sendo a associação realizada através dos seguintes testes: Exato de Fisher e de Mann-Whitney, para a comparação de distribuição de variáveis cuja distribuição não foi normal. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

No período do estudo foram atendidos 143 pacientes com diagnóstico de cirrose hepática, sendo 107 (74,8%) do sexo masculino e 36 (25,2%) do sexo feminino (Tabela 1). A média de idade foi de $42,3 \pm 8,2$ anos.

Tabela 1 – Distribuição, por sexo, dos pacientes com cirrose hepática com evolução para peritonite bacteriana espontânea

Sexo	Número de Pacientes	%
Masculino	107	74,8
Feminino	36	25,2
Total	143	100

A etiologia da cirrose hepática mais frequente foi hepatite C crônica (41,3%), seguido de hepatite alcoólica (33,5%), hepatite criptogênica (11,2%), hepatite B crônica (7,7%) e 6,3% outras causas (Tabela 2). Do total de pacientes, 51 possuíam diagnóstico de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) por exames complementares e dados clínicos.

Tabela 2 – Distribuição da cirrose hepática por etiologia

Etiologias	Número de Pacientes	%
Hepatite C	59	41,3
Hepatite alcoólica	48	33,5
Hepatite criptogênica	16	11,2
Hepatite B	11	7,7
Outras	9	6,3
Total	143	100

Tabela 3 – Distribuição dos marcadores laboratoriais, de acordo com o grupo estudado, e o valor preditivo de p

Etiologias	Grupo A (PBE/HIV)	Grupo B (PBE)	Valor de p
Alanina aminotransferase (ALT)	44 ± 25 UI/L	38 ± 32 UI/L	0,66
Aspartato aminotransferase (AST)	85 ± 59 UI/L	73 ± 56 UI/L	0,67
Bilirrubina total	$4,2 \pm 5,7$ mg/dL	$4 \pm 7,2$ mg/dL	0,57
Albumina	$2,9 \pm 0,6$ g/dL	$3,4 \pm 0,6$ g/dL	0,001
Tempo de protrombina	$54,3 \pm 17,3\%$	$48,1 \pm 12,4\%$	0,08

A análise laboratorial (Tabela 3) do grau de comprometimento hepático revelou: das enzimas hepáticas, no grupo A os valores da ALT foi 44 ± 25 UI/L enquanto no grupo B foi 38 ± 32 UI/L, com $p = 0,66$; já os valores de AST no grupo A foi 85 ± 59 UI/L, e no grupo B 73 ± 56 UI/L, com $p = 0,67$. A bilirrubina total, no grupo A foi de $4,2 \pm 5,7$ mg/dL e no grupo B $4 \pm 7,2$ mg/dL, com $p = 0,57$. A dosagem de albumina sérica demonstrou diferença entre os grupos ($p < 0,001$) sendo a média de $2,9 \pm 0,6$ g/dL no grupo A *versus* $3,4 \pm 0,6$ g/dL no grupo B. O tempo de protrombina (TAP) no grupo A foi de $54,3\% \pm 17,3\%$ *versus* $48,1\% \pm 12,4\%$ no grupo B, com $p = 0,08$.

Quanto a evolução, 21% dos pacientes do grupo B evoluíram para óbito; já no grupo A, esse valor foi de 37%, com valor de $p = 0,026$.

Em ambos os grupos, o tratamento preconizado foi a antibioticoterapia venosa com 2 g de cefotaxime em três doses diárias por 5 dias, além da expansão plasmática com albumina, e a profilaxia secundária com sulfametoxazol-trimetoprim. Dados adicionais demonstraram uma média de $217 \pm 37,1$ linfócitos TCD4 por mm^3 e uma adesão ambulatorial ao tratamento anti-retroviral de 77%.

DISCUSSÃO

A prevalência de infecções bacterianas nos pacientes com cirrose hepática varia na literatura, de 33% a 57%, seguindo o padrão de alguns estudos brasileiros, como os realizados por Almeida e col.⁴ e por Rosa e col.¹⁵. A PBE é considerada, pela maioria dos autores, a infecção mais comum observada em cirróticos, embora atualmente sejam aceitas também a bacteremia e o empiema espontâneo¹⁶. Além da PBE, a infecção urinária, a pneumonia, as infecções de pele e tecido subcutâneo, bem como as septicemias, constituem o elenco mais frequente de infecções bacterianas que surgem na evolução clínica da cirrose, ocasionando piora da função hepática e encurtando a sobrevida do paciente. Dentre elas, tanto a PBE, como a infecção urinária, destacam-se pela recorrência dos episódios infecciosos. De fato, estudos recentes demonstraram que no prazo de 12 meses, as probabilidades de novo episódio de PBE variaram de 47% a 69%^{17,18}.

O principal fator desencadeador do surgimento da PBE parece ser a quebra da barreira mucosa intestinal e a translocação bacteriana. Esta representa a passagem de bactérias não patogênicas, que normalmente colonizam o trato gastrointestinal pela parede intestinal, infectando áreas distantes, como nódulos linfáticos mesentéricos, baço e fígado. Os três principais mecanismos para explicar a translocação bacteriana, presentes nos pacientes com cirrose, são: alteração da flora intestinal, alteração da permeabilidade da mucosa intestinal e a diminuição das defesas do hospedeiro^{6,9}. Uma vez atingindo a circulação sanguínea, em decorrência da translocação bacteriana, poderá sobrevir quadro de PBE devido à incapacidade do fígado em remover as bactérias da corrente sanguínea, pois as anastomoses portossistêmicas, tanto intra, quanto extra-hepáticas, permitem que as bactérias realizem curto-circuito, fugindo à captação do sistema retículo-endotelial que, provavelmente, é o maior local de remoção de bactérias¹⁹.

Assim, há tendência à perpetuação da bacteremia, oferecendo oportunidade aos micro-organismos de causarem infecção metastática em áreas suscetíveis. Por outro lado, a infecção no líquido de ascite é possibilitada pela diminuição de sua capacidade em destruir as bactérias em decorrência do comprometimento da sua atividade bactericida e opsônica²⁰.

No presente estudo encontrou-se um predomínio do sexo masculino, seguindo o encontrado por Caly e Strauss² e de Mattos e col.¹¹. Quanto à idade, observou-se uma média de 42,3 anos, inferior quando comparada com a encontrada por de Mattos e col.¹¹ e Almdal e Skinhoj²¹.

Ao analisar a etiologia causadora da cirrose hepática, observou-se predomínio da hepatite C crônica, seguida pela hepatite alcoólica. Esse dado contrastou com os encontrados por de Mattos e col.¹¹ e Iida e col.²², que encontraram em seus estudos um predomínio da etiologia alcoólica sobre a viral do tipo C, bem como menor número de hepatites criptogênicas em relação à hepatite B.

Quanto à análise laboratorial de acometimento hepático, não houve diferença entre os grupos, com valores de $p = 0,66$ quando comparados os valores de ALT e $p = 0,67$ na comparação dos valores de AST. Já a albumina sérica no grupo com coinfeção PBE/HIV foi significativamente menor, enquanto o tempo de protrombina houve tendência a ser maior. Apesar de classicamente a PBE cursar com uma baixa de albumina e alargamento do tempo de protrombina devido à deficiente função hepática comprometendo a síntese destas proteínas², percebe-se neste estudo que a coinfeção com o HIV reduziu ainda mais a síntese protéica, piorando o prognóstico dos pacientes, um resultado semelhante ao encontrado por Cappel e Shetty²³.

Outro ponto marcante da influencia desta coinfeção para evolução menos favorável da PBE, foi em relação à evo-

lução clínica. Neste grupo, 37% dos pacientes evoluíram para óbito, *versus* 21% no grupo com apenas a PBE, com $p = 0,026$.

O tratamento preconizado foi o uso de cefalosporina de 3ª geração, com reposição de albumina e profilaxia secundária com sulfametoxazol-trimetoprim, além da terapêutica anti-retroviral para os pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).

A limitação do presente estudo refere-se à falta nos prontuários de dados relacionados à classificação de Child-Pugh. Esta classificação, inicialmente utilizada para avaliar o risco cirúrgico do *shunt* portossistêmico²⁴, é bastante utilizada devido a sua simplicidade e capacidade de avaliação da hepatopatia crônica²⁵. Utiliza um sistema de pontuação baseado em cinco variáveis: presença de ascite, valor de bilirrubina e albumina sérica, tempo de protrombina e grau de encefalopatia hepática²⁶. Na análise de prontuários, não foram localizados dados referentes à classificação do grau de ascite e encefalopatia, ou mesmo o valor do escore.

A peritonite bacteriana espontânea é complicação frequente da cirrose hepática, com altas taxas de recorrência. A sua associação com o HIV piora o prognóstico do paciente, aumentando a incidência de óbito.

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro T, Chebli J, Kondo M, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: How to deal with this life-threatening cirrhosis complication? *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(5):919-25.
2. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18(3):353-8.
3. Ho H, Zuckerman MJ, Ho TK, et al. Prevalence of associated infections in community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91(4):735-42.
4. Almeida D, Lopes AA, Santos-Jesus R, et al. Comparative study of bacterial infection prevalence between cirrhotic patients with and without upper gastrointestinal bleeding. *Braz J Infect Dis* 2001;5(3):136-42.
5. Almeida JFC, Mattos AA. The defense proteins of ascitic fluid in chronic hepatopathies. *GED Gastroenterol Endosc Dig* 1996;15(1):10-8.
6. Almeida JFC, Mattos AA. Comportamento dos mecanismos de defesa imunológica em pacientes com hepatopatia crônica descompensada. *Rev AMRIGS* 1997;41(1):13-9.
7. Guarner C, Runyon BA. Macrophage function in cirrhosis and the risk of bacterial infection. *Hepatology* 1995;22(1):367-9.
8. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120(3):726-48.
9. Lata J, Stiburek O, Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009;15(44):5505-10.

10. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. **Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document.** *J Hepatol* 2000;32(1):142-53.
11. de Mattos AA, Coral GP, Menti E, et al. Bacterial infection in cirrhotic patient. *Arq Gastroenterol* 2003;40(1):11-5
12. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. **Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis.** *Hepatology* 1996;23(1):164-76.
13. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35(1):140-8.
14. Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2009;15(9):1042-9.
15. Rosa H, Silvério AO, Perini RF, et al. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol* 2000;95(5):1290-3.
16. Kirchmair R, Allerberger F, Bangerl I, et al. Spontaneous bacterial pleural empyema in liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43(5):1129-32.
17. Ginés P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):716-24.
18. Titó L, Rimola A, Ginès P, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8(1):27-31.
19. Correia JP, Conn HO. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: endemic or epidemic? *Med Clin North Am* 1975;59(4):963-81.
20. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998;8(5):1184.
21. Almdal TP, Skinhoj P. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. **Incidence, diagnosis, and prognosis.** *Scand J Gastroenterol* 1987;22(3):295-300.
22. Iida VH, Silva TJA, Silva ASE, et al. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados as suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. *J Bras Patol Med Lab* 2005;41(1):29-36.
23. Cappell MS, Shetty V. A multicenter, case-controlled study of the clinical presentation and etiology of ascites and of the safety and clinical efficacy of diagnostic abdominal paracentesis in HIV seropositive patients. *Am J Gastroenterol* 1994;89(12):2172-7.
24. Hoteit MA, Ghazale AH, Bain AJ, et al. Model for end-stage liver disease score versus Child score in predicting the outcome of surgical procedures in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14(11):1774-80.
25. Brown RS Jr, Kumar KS, Russo MW, et al. Model for end stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002;8(3):278-84.
26. Hou TI, Lin HC, Wu JC, et al. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver transpl* 2006;12(1):65-71.

Risco cardiovascular na síndrome metabólica: estimativa por diferentes escores*

Cardiovascular risk in metabolic syndrome: estimating by different criteria

Regina Coeli Machado¹, Rogério Baumgratz de Paula², Danielle Guedes Andrade Ezequiel³, Alfredo Chaoubach⁴, Mônica Barros Costa²

*Recebido do Ambulatório de Obesidade do Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisa em Nefrologia (NIEPEN) da UFJF Juiz de Fora, MG.

• Apoio financeiro: CAPES, Fundação IMEPEN.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A síndrome metabólica (SM) constitui importante indicador de risco cardiovascular, estando associada a elevadas taxas de mortalidade por doença arterial coronariana (DAC). O objetivo deste estudo foi comparar três diferentes escores de avaliação de DAC em portadores de SM.

MÉTODO: Trinta e nove pacientes não diabéticos, portadores de SM foram avaliados pelo Escore de Risco de Framingham (ERF), pelo ERF modificado pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Aterosclerose (ERF-mod) e pelo escore do *Prospective Cardiovascular Münster Study* (PROCAM).

RESULTADOS: O risco estimado de DAC pelo ERF foi baixo em 35 (90%) indivíduos e médio, em quatro (10%), não sendo detectado alto risco em nenhum caso. Pelo PROCAM, 29 (74%) indivíduos continuaram na faixa de bai-

xo risco, sete (18%) apresentaram médio risco e três (8%); alto risco. Por outro lado, o ERF-mod detectou cinco casos (13%) de baixo risco, 30 (77%) casos de médio risco e quatro (10%) de alto risco.

CONCLUSÃO: Comparado com o ERF-mod, o ERF subestimou o cálculo do risco de DAC em pacientes com SM, enquanto o PROCAM apresentou eficácia ligeiramente superior ao ERF.

Descritores: Doença cardiovascular, Escores de risco cardiovascular, Obesidade, Síndrome metabólica.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Metabolic syndrome (MS) is an indicator of cardiovascular risk associated with high rates of coronary heart disease (CHD) mortality. The aim of this study was to assess the CHD risk in patients with metabolic syndrome (MS) using three different scores.

METHOD: Thirty nine non-diabetic patients with MS were evaluated by the Framingham Risk Score (FRS), FRS modified by IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Aterosclerose (mod-FRS) and by Prospective Cardiovascular Münster Study score (PROCAM).

RESULTS: Based in the FRS the CHD risk in 10 years was considered low in 35 (90%) individuals and intermediate in 4 (10%), with no patient in high risk group. According to PROCAM 29 (74%) individuals were in low risk group, 7 (18%) in the intermediate risk and 3 (8%) in high risk group. On the other hand, the mod-FRS detected 5 (13%) subjects in low risk, 30 (77%) in the intermediate and 4 (10%) individuals in the high risk group.

CONCLUSION: Framingham Risk Score was less accurate than the FRS-mod for the assessment of CHD risk in subjects with MS while the PROCAM score was slightly better than FRS for this purpose.

Keywords: Cardiovascular disease, Cardiovascular risk scores, Metabolic syndrome, Obesity.

1. Pós-Graduando em Saúde Brasileira, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, MG, Brasil

2. Professor Associado do Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, MG, Brasil

3. Professor Substituto do Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Juiz de Fora. (UFJF). Juiz de Fora, MG, Brasil

4. Professor Associado do Departamento de Estatística, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, MG, Brasil

Apresentado em 16 de abril de 2010

Aceito para publicação em 31 de maio de 2010

Os autores declaram não haver conflitos de interesse científico.

Endereço para correspondência:

Dra. Mônica Barros Costa

Rua Delfim Moreira, 181/1402

36010-570 Juiz de Fora, MG.

Fone/fax: (32) 3215-4910

E-mail: monica.costa@ufjf.edu.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de síndrome metabólica (SM) inclui um aglomerado de fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica que expõe os portadores dessa síndrome a maior risco cardiovascular (RCV)¹⁻⁵ e aumento de duas a cinco vezes do risco para doença arterial coronariana (DAC)⁶. Além disso, portadores de SM apresentam aumento do risco de morte por todas as causas^{7,8}. Apesar das constatações, ainda não existe consenso sobre o escore mais apropriado para a detecção do RCV em pacientes portadores de SM.

Ao contrário, na população geral, diversos são os critérios para a avaliação do RCV, sendo o escore de risco de Framingham (ERF)⁹ um dos mais utilizados e considerado padrão-ouro para esta avaliação. O ERF permite estimar o risco para DAC, em 10 anos, com base nos seguintes parâmetros: idade, sexo, tabagismo, pressão arterial sistólica (PAS), níveis de colesterol HDL e colesterol total. Também o PROCAM permite estimar o RCV, acrescentando alguns fatores àqueles adotados pelo ERF. Segundo esse escore, o RCV é definido como baixo, moderado e elevado, considerando-se dados como idade, PAS, níveis de colesterol HDL, colesterol LDL e triglicérides, presença de diabetes *mellitus*, além de história familiar de infarto do miocárdio prematuro¹⁰.

Com o intuito de aumentar o valor preditivo positivo para DAC, o *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) sugeriu que fossem acrescentados ao ERF, fatores sugestivos de doença aterosclerótica subclínica, denominados fatores emergentes, tais como doença vascular periférica (DVP), espessamento da camada íntima de carótidas e conteúdo de cálcio em artérias coronárias, que contribuem para a elevação do RCV por serem marcadores de lesão endotelial. Esse comitê sugere ainda que, na avaliação do RCV, seja também considerada a proteína C-reativa (PCR), a presença de SM e fatores de risco tradicionais como história familiar de DAC prematura².

À semelhança da proposta do NCEP-ATP III, a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose também acrescentou ao ERF tradicional, outros fatores de risco, denominados agravantes tais como, hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), detectada pelo ecocardiograma; microalbuminúria (30 a 300 mg/24h) e doença renal crônica (níveis de creatinina plasmática superiores a 1,5 mg/dL ou depuração de creatinina inferior 60 mL/min). De acordo com esta diretriz, a presença de um desses fatores eleva o escore de risco a um nível acima do encontrado quando se aplica o ERF tradicional¹¹.

Apesar dessa diversidade de critérios, estudos têm apontado falhas quanto ao seu valor preditivo frente à doença cardiovascular aterosclerótica, na população geral. Ainda mais preocupante é a situação de portadores de SM, condição sabidamente relacionada à doença aterosclerótica, para a qual ainda não existe consenso sobre o escore mais apropriado para a detecção do RCV.

O objetivo do presente estudo foi comparar o RCV com base em diferentes escores de risco, em indivíduos não diabéticos, portadores de SM.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), com parecer número 273/2006, realizou-se este estudo transversal, no qual foram incluídos pacientes portadores de SM, não diabéticos, de ambos os sexos, com idade entre 20 e 60 anos.

Inicialmente foram selecionados 57 pacientes, dos quais 39 foram considerados elegíveis para o estudo. Foram excluídos portadores de diabetes *mellitus*, cardiopatia ou pneumopatia graves, doenças do colágeno, acidente vascular encefálico prévio, hepatopatias, DRC estágios 3, 4 e 5, glomerulopatias, neoplasias malignas, processos infecciosos agudos ou crônicos, hipertensão arterial (HA) estágios 2 (sem uso de medicação anti-hipertensiva) ou 3 (independente de medicação anti-hipertensiva), bem como etilistas, gestantes e indivíduos com incapacidade de compreender os objetivos do estudo e não concordância em participar do estudo.

Para diagnóstico de SM, foram adotados os critérios do NCEP-ATP III. O diagnóstico de SM foi realizado com base na presença de três ou mais dos seguintes critérios: obesidade abdominal caracterizada por circunferência da cintura abdominal > 102 cm, em homens e > 88 cm, em mulheres; níveis de glicose em jejum \geq 110 mg/dL; níveis de triglicérides \geq 150 mg/dL, níveis de colesterol HDL < 40 mg/dL, em homens e < 50 mg/dL, nas mulheres; PAS \geq 130 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) \geq 85 mmHg ou uso de agentes anti-hipertensivos.

Para análise do RCV, foram adotados o ERF, o ERF-mod e o PROCAM. Para o ERF, foram avaliados os seguintes fatores: idade, sexo, tabagismo, PAS, níveis de colesterol HDL e colesterol total. Para aplicação do ERF-mod, a estes fatores foi acrescida a pesquisa de história familiar de DAC prematura e selecionados, dentre os fatores denominados agravantes pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, a presença de HVE, de microalbuminúria e evidência de doença aterosclerótica subclínica avaliada através do índice tornozelo-braço

(ITB). A escolha do ITB se deveu à sua boa relação custo-efetividade e à facilidade de seu uso na prática clínica, conforme sugerido por Fowkes e col.¹².

Para o PROCAM, foram utilizados os mesmos fatores do ERF tradicional, além de história familiar de DAC prematura, níveis de triglicédeos e colesterol LDL. O RCV foi considerado como baixo, caso a probabilidade de ocorrência de um evento em 10 anos fosse inferior a 10%; moderado para os resultados entre 10% e 20% e alto para resultados acima de 20%.

Para análise estatística, utilizou-se o programa SPSS, versão 11.0. As variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio-padrão, para os dados com distribuição normal, além de mediana e faixa de valores, para os dados não paramétricos. As variáveis qualitativas foram representadas por frequências relativas e absolutas. Os dados foram avaliados por técnicas de estatística descritiva e a comparação entre os diferentes escores de RCV foi realizada por meio do teste do Qui-quadrado.

Procedimentos

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), na visita 1 foi realizada entrevista, com ênfase na pesquisa de história familiar de DAC precoce, presença de tabagismo e história de HA, além de exame físico geral. A medida da circunferência da cintura abdominal foi obtida através da medida do maior diâmetro encontrado entre a última costela e a crista ilíaca, utilizando-se fita métrica não distensível, estando o indivíduo na posição ortostática. A pressão arterial foi aferida no membro superior esquerdo, após cinco minutos em repouso, na posição sentada, sendo a média de duas medidas pressóricas utilizada como valor representativo da pressão arterial. Ainda na visita 1 solicitaram-se exames laboratoriais que incluíram glicose de jejum e 2h após a ingestão de 75 g de glicose anidra; creatinina; colesterol total; colesterol HDL; triglicédeos; além de urina com pesquisa de elementos anormais e sedimento (EAS) e piúria e hematúria quantitativa (PHQ). Os níveis de colesterol LDL foram calculados com base na fórmula de Friedewald¹³.

Em seguida, os pacientes hipertensos foram orientados a suspender a medicação anti-hipertensiva por 15 dias. Para não expor estes indivíduos a risco de complicações hipertensivas agudas incluíram-se apenas portadores de hipertensão arterial estágio 2, que não estivessem em uso de medicação ou pacientes em estágio 1, com uso de medicação. Os pacientes selecionados não apresentavam lesões de órgão-alvo, história de crise hipertensiva ou sintomatologia relacionada à HA. Também na visita 1 realizou-se eletrocardiograma (ECG) de repouso com o aparelho Cardiofax® de 12 derivações, modelo ECG6511S, sendo

avaliada hipertrofia do ventrículo esquerdo pelo critério de Sokolow-Lyon-Rappaport¹⁴.

Na visita 2, foram realizados, ecocardiograma transtorácico, cálculo do ITB e solicitada a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). O ecocardiograma transtorácico foi realizado com o aparelho Phillips Invasor Sonos® 1000 HP. O cálculo do ITB foi feito com base no fluxograma de membros superiores e inferiores com mini-Doppler marca WEM MD-20® automático. Valores do ITB entre 0,9 e 1,3 foram considerados normais e valores inferiores a 0,9 foram considerados indicativos de DVP¹². A MAPA foi realizada com monitor tipo oscilométrico, marca Spacelabs®, Modelo 90.200, com base no protocolo da IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial¹⁵. Todos os exames foram feitos por profissionais treinados e sem conhecimento do protocolo de pesquisa. Também na visita 2 foi dosada a microalbuminúria em urina de 24h.

Na visita 3 foram analisados os dados clínicos e os exames complementares e calculado o RCV.

RESULTADOS

Foram estudados 39 indivíduos dos quais 31 (80%) eram do sexo feminino. Os critérios diagnósticos de SM mais prevalentes foram obesidade abdominal, níveis baixos de colesterol HDL e níveis elevados de triglicédeos, presentes em 38 (97%), 36 (92%) e 27 (69%) dos casos respectivamente. Dezesete (44%) indivíduos eram portadores de HA, três (8%) apresentavam glicemia de jejum alterada e nove (23%) indivíduos apresentavam tolerância diminuída à glicose. Os parâmetros clínicos da população estudada podem ser vistos na tabela 1.

Tabela 1 – Parâmetros clínicos da amostra estudada

Variáveis	Valores
Idade (anos)	44 ± 21,0
Tempo de hipertensão arterial (anos)	4 ± 5,6
IMC (kg/m ²)	35 ± 5,3
Circunferência da cintura (cm)	112 ± 10,9
PAS (mmHg)	137 ± 14,2
PAD (mmHg)	90 ± 8,0

Valores expressos em média ± desvio-padrão

IMC = índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

Embora a média do colesterol total estivesse dentro dos limites da normalidade, 19 (49%) pacientes apresentaram níveis elevados de colesterol total e 14 (36%) tinham níveis de colesterol LDL elevados. Além disso, observou-se microalbuminúria em 23 (59%) indivíduos, com mediana de 46,6 mg/24h (0,8-353,4 mg/24h) (Tabela 2).

Tabela 2 – Parâmetros laboratoriais da amostra estudada

Variáveis	Valores
Glicose em jejum (mg/dL)*	93 ± 11,0
Colesterol total (mg/dL) *	199 ± 40,4
Colesterol HDL (mg/dL) *	39 ± 14,9
Colesterol LDL (mg/dL) *	124,3 ± 40,1
Triglicerídeos (mg/dL) *	196 ± 88,5
Depuração de creatinina (mL/min) *	106 ± 38,8
Microalbuminúria (mg/24h) †	46,6 (0,8 - 353,4)

*Valores expressos em média ± DP; † valores expressos em mediana e variação

Dentre os 17 (44%) pacientes que apresentavam HA em medida isolada, 16 (41%) tiveram esse diagnóstico confirmado pela MAPA. Hipertrofia ventricular esquerda ao ecocardiograma foi observada em três (8%) casos e valores de ITB compatíveis com DVP foram detectados em cinco (13%).

Avaliação do risco cardiovascular

Utilizando-se o ERF para avaliação de DAC, os critérios mais prevalentes foram níveis baixos de colesterol HDL (87%), HA (44%) e níveis elevados de colesterol total (49%). Tabagismo foi relatado em apenas 6 (15%) pacientes. Quando se aplicou o ERF tradicional, a maioria dos indivíduos, ou seja, 35 (90%) apresentavam baixo risco (risco inferior a 10%, em 10 anos) e apenas quatro (10%) indivíduos apresentavam risco médio (de 10% a 20% em 10 anos).

Quando foram considerados fatores agravantes do ERF, encontrou-se história familiar positiva para coronariopatia em 16 (41%) casos, microalbuminúria, em 23 (59%) casos; ITB menor que 0,9 em cinco (13%) casos e HVE em três (8%) dos pacientes. Dessa forma, ao se aplicar o ERF-mod, o risco de DAC se elevou para um nível acima daquele encontrado pelo ERF tradicional, na maior parte dos casos, isto é, quatro (10%) indivíduos passaram a preencher critérios de risco elevado, 30 (77%) indivíduos foram classificados como portadores de médio risco e apenas cinco (13%) permaneceram como grupo de baixo risco.

Utilizando-se o PROCAM, observou-se história familiar positiva para coronariopatia em 28 (72%) casos, aumento dos níveis de colesterol LDL em 15 (39%) e hipertrigliceridemia em 28 (72%). Com base nesse escore de risco, três (8%) indivíduos passaram a preencher critérios de risco elevado, sete (18%) foram classificados como portadores de médio risco e 29 (74%) permaneceram como grupo de baixo risco (Gráfico 1).

Em resumo, na população estudada, a comparação entre os três escores mostrou que a capacidade de avaliar o RCV é diferente entre eles. Assim, o ERF-mod detectou maior número de indivíduos de alto risco que o ERF e que o

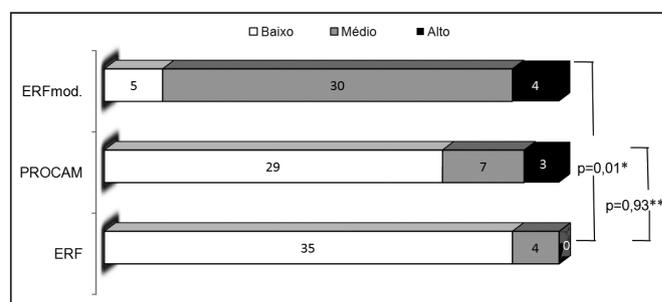


Gráfico 1 – Cálculo do risco cardiovascular segundo o escore de risco de Framingham (ERF), o ERF modificado por fatores agravantes e o PROCAM

*ERF versus ERF modificado: p = 0,01

**ERF versus PROCAM: p = 0,93

PROCAM (p = 0,01). Além disso, apesar do PROCAM ter detectado percentual ligeiramente maior de indivíduos de alto RCV, a comparação com o ERF não mostrou diferença significativa entre os mesmos (p = 0,903),

DISCUSSÃO

No presente estudo, foram avaliados indivíduos jovens predominantemente do sexo feminino, portadores de HA limítrofe de curta duração e que exibiam alterações discretas no perfil lipídico. À primeira vista, a análise destes dados seria indicativa de uma população de baixo RCV, o que foi sugerido quando se utilizou o ERF tradicional. Todavia, a SM engloba uma série de fatores de risco para DAC, tais como obesidade, HA, dislipidemia e intolerância à glicose, fatores estes não valorizados, sobretudo em indivíduos jovens e aparentemente saudáveis^{2,3,8,16}.

A obesidade de localização abdominal detectada em 38 (97%) dos indivíduos avaliados tem sido associada ao aumento do RCV. O acúmulo de gordura em território visceral está relacionado à produção de citocinas inflamatórias, à elevação do fator ativador do plasminogênio 1, ao aumento do risco de trombose e lesão endotelial, contribuindo para o desenvolvimento de DCV^{17,18}. Dados do INTERHEART, que avaliou 27.000 pacientes em 52 países, demonstraram associação significativa entre obesidade central e risco de infarto agudo do miocárdio, com aumento de 2,5 vezes desse risco, no grupo com maior relação cintura-quadril¹⁹. No entanto, a despeito de a obesidade estar conceitualmente incluída no diagnóstico de SM, a maioria dos escores de avaliação do RCV não a considera em seus algoritmos^{20,21}. Também a HA, outro critério diagnóstico de SM, apresenta estreita correlação com RCV em todas as faixas de distribuição, independentemente de outros fatores de risco. Embora o RCV seja maior para níveis pressóricos mais elevados, esta relação se mantém mesmo em hipertensos leves como a população do presente estudo²². Além disso, nesse grupo,

a prevalência de HA atingiu cifras superiores àquelas da população geral (44% vs 26%), achado que aumenta o RCV²³. Hipertrigliceridemia e níveis reduzidos de colesterol HDL são características da dislipidemia associada à SM. Estudos mostram associação positiva entre hipertrigliceridemia e mortalidade cardiovascular^{10,24} além de relação inversa entre níveis de colesterol HDL e risco de eventos coronarianos². A ação protetora da partícula de HDL sobre o transporte reverso do colesterol promoveria sua redistribuição e protegeria contra alterações qualitativas das partículas LDL, apresentando, portanto, propriedade antiaterogênica. Na amostra estudada, 49% dos indivíduos apresentavam hipercolesterolemia e 38% apresentavam níveis elevados de colesterol LDL. Além disso, níveis baixos de colesterol HDL foram observados em 90% dos casos e hipertrigliceridemia, em 72%, configurando perfil lipídico compatível com alto RCV.

Além das alterações do perfil lipídico, a intolerância à glicose, mesmo antes do diagnóstico de diabetes *mellitus* está relacionada ao aumento do RCV. A deficiência no transporte da glicose é compensada pela hiperinsulinemia que, por sua vez, se associa ao aumento da produção de citocinas, causando inflamação do endotélio e promovendo o desenvolvimento de doença aterosclerótica^{25,26}. No presente estudo, que não incluiu pacientes diabéticos, glicemia de jejum alterada ou tolerância diminuída à glicose, foram detectadas, em 12 (31%) casos, alterações que poderiam contribuir para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica, conforme sugerido por outros autores^{4,5,27}.

O tabagismo, por sua vez, é considerado na estimativa de risco de DAC pelo ERF, ao promover redução na capacidade fibrinolítica, reduzir o fator ativador de plasminogênio tecidual e provocar instabilidade da placa aterosclerótica e trombose coronariana²⁸. A baixa prevalência de tabagismo, aliada ao peso que este fator imprime ao cálculo do RCV pelo ERF, pode ter contribuído para a obtenção de grande número de indivíduos incluídos no grupo de baixo risco, na amostra estudada.

Quando se tomam por base os fatores de risco tradicionais, a estimativa do RCV em pacientes sem história prévia de DAC pode ser subestimada e a adoção de marcadores de aterosclerose subclínica pode constituir ferramenta útil na avaliação desse grupo de indivíduos¹². Em concordância, no presente estudo, a inclusão de fatores emergentes como ITB, HVE e microalbuminúria, utilizados pelo ERF-mod, contribuiu para melhor detecção do RCV.

Apesar do grande número de indivíduos jovens, com HA estágios 1 e 2, predominantemente não tabagistas, no presente estudo, foram encontrados valores de ITB compatíveis com doença vascular periférica em cinco (13%) casos. Também a HVE, considerada fator agravante de RCV ao predispor a insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbi-

ta²⁹, foi detectada em três (8%) casos. Deste modo, na população avaliada, o aumento do RCV, estimado por meio do ERF-mod, pode ser atribuído à valorização destes fatores não contemplados pelo ERF tradicional e também à valorização de indicativos de dano vascular.

Vale ressaltar a elevada prevalência de microalbuminúria, detectada em 59% dos indivíduos estudados. Vários autores demonstraram relação positiva entre microalbuminúria e doença cardiovascular³⁰⁻³². Numa subpopulação do estudo *Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease* (MONICA), 2.085 indivíduos não diabéticos, hipertensos leves e sem DAC foram acompanhados por um período de dez anos. Ao final desse estudo, os autores observaram que a presença de microalbuminúria elevou em quatro vezes o risco de desenvolvimento de DAC³¹.

Do mesmo modo, em estudo de Jassal e col., a presença de microalbuminúria aumentou em até cinco vezes o risco de mortalidade por DAC em mulheres portadoras de SM³². Também no estudo LIFE, que avaliou 8.206 pacientes, a presença de microalbuminúria resultou em aumento do risco de morte por DCV em portadores de HVE³³. No estudo Botnia, que incluiu pacientes intolerantes à glicose, o componente da SM que melhor discriminou indivíduos de risco foi a presença de microalbuminúria⁵. Portanto, no presente estudo, a presença deste fator de risco foi um achado que certamente contribuiu para o aumento do RCV, quando se aplicou o ERF-mod.

É descrito que o ERF apresenta limitações em sua capacidade de prever DAC, tendendo a subestimar o RCV em populações de alto risco como mulheres idosas, em populações de baixo nível socioeconômico e em adultos jovens³³⁻³⁶. Paralelamente, tem sido proposto que o PROCAM seria mais efetivo na determinação do RCV⁴. Em concordância, no presente estudo, quando este score foi utilizado, detectou-se maior número de indivíduos com RCV médio ou elevado, fato que pode ser atribuído à utilização de fatores de risco considerados aterogênicos, não incluídos no ERF tradicional, como elevação dos níveis plasmáticos de triglicérides, de colesterol LDL e a presença de história familiar de DAC prematura^{4,8,20,37}. Todavia, no presente estudo, o PROCAM se mostrou estatisticamente semelhante ao ERF na detecção do RCV.

Em concordância, a inclusão de dados de SM parece sensibilizar a avaliação do RCV, especialmente no sexo feminino. Assim, Pollin e col.³⁸, estudando uma população de mulheres com mais de três critérios diagnósticos de SM, observaram que a inclusão de dados dessa síndrome aos fatores de risco clássicos possibilitou melhor detecção do RCV. Por sua vez Zarich e col.³⁴ estudando população com SM acometida por infarto agudo do miocárdio, concluíram que a utilização do ERF nesse grupo de indivíduos pode subestimar o verdadeiro RCV.

A despeito da presença de SM que, conceitualmente eleva o RCV, ao se aplicar o ERF, a maioria (90%) dos pacientes foi classificada como grupo de baixo RCV. A utilização do PROCAM classificou 74% dos pacientes nessa categoria, sendo ligeiramente melhor que o ERF, mas com o inconveniente de não detectar um percentual elevado de pacientes com maior RCV. Quando foram comparados os três escores, encontrou-se forte associação entre o ERF clássico e o PROCAM e fraca associação entre estes e o ERF-mod.

Com base nestes achados e na melhor capacidade de detecção de RCV do PROCAM em relação ao ERF, julgamos pertinente propor um algoritmo para a triagem de pacientes portadores de SM (Figura 1). De acordo com este algoritmo, pacientes com SM avaliados por meio do PROCAM e classificados como de alto e médio risco, seriam encaminhados para a intervenção clínica pertinente. No subgrupo de pacientes diagnosticados como sendo de baixo RCV pelo PROCAM, seria indicada a aplicação do ERF-mod.

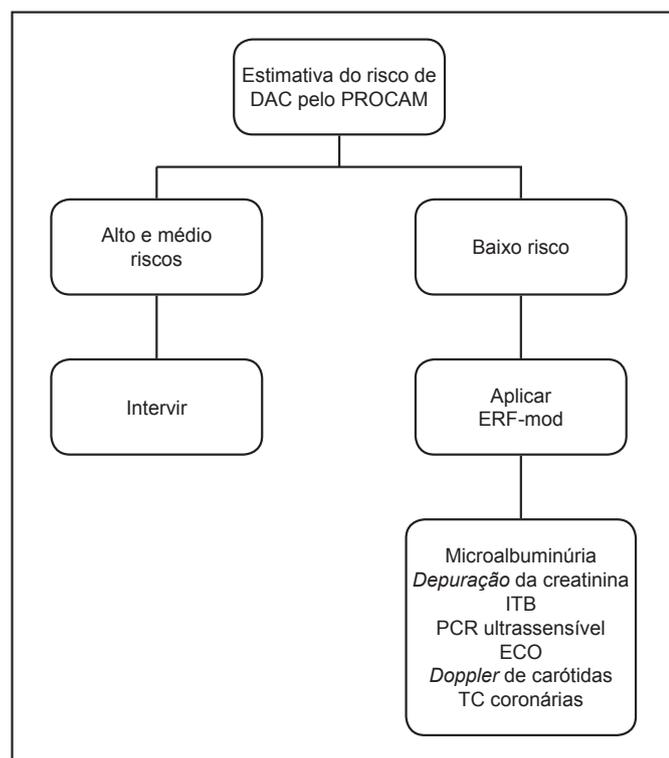


Figura 1 – Algoritmo para estimativa do risco cardiovascular em portadores de síndrome metabólica

DAC = doença arterial coronariana; PROCAM = *Prospective Cardiovascular Münster Study*; ERF-mod = escore de Risco de Framingham modificado pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Aterosclerose; ITB = índice tornozelo-braço; PCR = proteína C-reativa; ECO = ecocardiograma; TC = tomografia computadorizada.

Em resumo, na amostra estudada, a utilização de escores como o PROCAM e o ERF-mod, que contemplam ele-

mentos da SM, se mostrou mais apropriada na detecção do RCV, enquanto que o ERF não se mostrou adequado para esta avaliação. O rigor na detecção do RCV se prende, sobretudo, ao fato de que a classificação de “baixo risco” pode diminuir a motivação dos profissionais de saúde e desestimular a instituição de medidas preventivas ou terapêuticas em uma população de RCV reconhecidamente aumentado.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Diane Michela Nery Henrique e a Franco Nero Bianchi a realização de exames complementares.

REFERÊNCIAS

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report 2002. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
3. Govindarajan G, Whaley-Connell A, Mugo M, et al. The cardiometabolic syndrome as a cardiovascular risk factor. *Am J Med Sci* 2005;330(6):311-8.
4. Assmann G, Nofer JR, Schulte H. Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33(2):377-92.
5. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-9.
6. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003;52(8):2160-7.
7. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 2002;288(21):2709-16.
8. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. **Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults.** *Circulation* 2004;110(10):1245-50.
9. Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47.
10. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105(3):310-5.
11. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Brasil Cardiol* 2007;88(Suppl I):2-19.
12. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and

- mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(2):197-208.
13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
 14. Rodrigues SL, D'Angelo L, Pereira AC, et al. Revisão dos critérios de Sokolow-Lyon-Rappaport e Cornell para hipertrofia de ventrículo esquerdo. *Arq Bras Cardiol* 2008;90(1): 46-53.
 15. IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - II Diretriz para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Suppl II): 1-34.
 16. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, et al. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(22):2644-50.
 17. Sowers JR, Stump CS. Insights into the biology of diabetic vascular disease: what's new? *Am J Hypertens* 2004;17(11 Pt 2):2S-6S.
 18. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 2004;311(7017):1401-5.
 19. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. The INTERHEART Study Investigators. *Lancet* 2005;66(9497):1640-9.
 20. Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001;142(6):1108-16.
 21. Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PRO-CAM). *Atherosclerosis* 1999;144(1):199-209.
 22. Whelton PK. Hypertension curriculum review: epidemiology and the prevention of hypertension. *J Clin Hypertension* 2004;6(11):636-42.
 23. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2007;89(3):e1-e79.
 24. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97(11):1029-36.
 25. Pyörälä M, Miettinen H, Halonen P, et al. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(2):538-44.
 26. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334(15):952-7.
 27. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J* 2007;28(7):857-64.
 28. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999;99(11):1411-5.
 29. Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999;131(5):376-86.
 30. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2100-5.
 31. Jensen MK, Chiuev SE, Rimm EB, et al. Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation* 2008;117(24):3062-9.
 32. Jassal SK, Langenberg C, von Mühlén D, et al. Usefulness of microalbuminuria versus the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease in women and men >40 years of age (from the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol* 2008;101(9):1275-80.
 33. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139(11):901-6.
 34. Zarich S, Luciano C, Hulford J, et al. Prevalence of metabolic syndrome in young patients with acute MI: does the Framingham Risk Score underestimate cardiovascular risk in this population? *Diab Vasc Dis Res* 2006;3(2):103-7.
 35. Brindle P, Beswick A, Fahey T, et al. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006;92(12): 1752-9.
 36. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1998;97(18):1876-87.
 37. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102(2):179-84.
 38. Pollin IS, Kral BG, Shattuck T, et al. High prevalence of cardiometabolic risk factors in women considered low risk by traditional risk assessment. *J Womens Health* 2008;7(6): 947-53.

Trypanosoma cruzi, hemocultura: uma abordagem prática*

Trypanosoma cruzi, hemoculture: a practical approach

Rita Cristina Bezerra¹, Vicente Amato Neto²

*Recebido do Laboratório de Investigação Médica - Parasitologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hemocultura permanece útil para diagnosticar a doença de Chagas crônica. O objetivo deste estudo foi comparar a técnica “clássica” e a “modificada” mais usada para essa finalidade no Brasil.

MÉTODO: A inoculação de “creme leucocitário” com sedimento de sangue centrifugado caracteriza ambas as técnicas. Amostras provenientes de dois grupos de 137 pacientes chagásicos crônicos foram examinadas. A “clássica” utiliza 10 mL de sangue; a “modificada”, 30 mL.

RESULTADOS: A técnica “modificada” mostrou-se mais sensível do que a “clássica”.

CONCLUSÃO: Sugere-se o uso rotineiro da técnica “modificada”.

Descritores: Culturas de *Trypanosoma cruzi*, Doença de Chagas crônica, Parasitemia de baixo nível, Técnica de cultura “modificada”.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Hemoculture remains a valuable tool for the diagnosis of chronic Chagas disease. We tested the two techniques routinely used in Brazil.

METHOD: The “modified” technique includes the inoculation of “buffy coat” and centrifuged blood sediment from

a 30 mL sample, the serum being washed out after centrifugation and replaced by equal volume of culture medium; the “classic” one requires the inoculation of centrifuged blood sediment plus “buffy coat” from a 10 mL sample.

RESULTS: A higher sensitivity of the “modified” technique was observed when the results of two samples of 137 chronic Chagas disease patients were compared.

CONCLUSION: The routine use of the “modified” technique should be preferred.

Keywords: Chronic Chagas disease, Low level parasitemia, Modified culture technique, *Trypanosoma cruzi* culture.

INTRODUÇÃO

No Brasil, a cultura de sangue ainda permanece útil para diagnosticar a doença de Chagas crônica, por ser caracterizada por baixos níveis de parasitemia e altos títulos de anticorpos. Exames diretos de sangue são ineficazes nestes casos. Preferem-se então as provas sorológicas¹. Tradicionalmente, durante esta fase os exames recomendados para evidenciação de parasitas viáveis no sangue periférico são cultura e xenodiagnóstico²⁻⁴. Ambos consistem na transferência de amostras de sangue para um meio adequado à multiplicação dos parasitas.

Pequena quantidade de exemplares viáveis de *T. cruzi* produzirá uma população desses parasitas suficiente para sua detecção no volume de líquido a ser observado sob o microscópio. Em condições ideais, a composição do meio usado deverá oferecer ao *T. cruzi* um ambiente pelo menos tão favorável à sua multiplicação quanto o encontrado no tubo digestivo do vetor.

Em condições ideais, um exame negativo significará ausência de exemplares viáveis de *T. cruzi* na amostra inoculada. Avaliações confiáveis das características de sensibilidade das técnicas de cultura e de suas fontes de variação aguardam ainda uma investigação fundamental.

Um resultado positivo, obtido de volume pequeno de sangue, torna desnecessária nova colheita. Importante vantagem da cultura e do xenodiagnóstico: por dependerem de um processo natural de replicação de material genético, produzem exames positivos que indicam necessariamente a presença de parasitas viáveis na amostra.

1. Bióloga, Pesquisadora do Laboratório de Investigação Médica - Parasitologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

2. Médico, Chefe do Laboratório de Investigação Médica - Parasitologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 12 de março de 2010

Aceito para publicação em 24 de maio de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Vicente Amato Neto

Av. Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 470 – Cerqueira César
05403-000 São Paulo, SP.

E-mail: amatonet@usp.br

As culturas ainda hoje são solicitadas aos laboratórios de parasitologia e constituem ainda um campo adequado para pesquisa.

A Reação em Cadeia da Polimerase (RCP), o processo de identificação de material genético ou *Polymerase Chain Reaction* (PCR)⁵, introduzida recentemente na prática laboratorial, permite identificar vários tipos de material biológico, entre eles espécies de parasitas. No momento há fatores limitantes para sua aplicação em rotina do laboratório clínico: complexidade, suscetibilidade de contaminação e alto custo em termos de instalações e equipamento.

A cultura de *T. cruzi*, ainda é objeto de frequentes investigações, porém sua sensibilidade ainda não está bem definida. As fontes de variação dos seus resultados não foram suficientemente analisadas; podem fazer variar amplamente sua sensibilidade. Segundo o estudo de Portela-Lindoso e Shikanai-Yasuda⁶ as percentagens de culturas positivas podem situar-se entre 0% e 94% quando usadas diferentes técnicas. Há, entretanto, concordância dos autores quanto a alguns aspectos: o uso do meio *Liver Infusion Tryptose* (LIT)⁷ e, sempre que possível inóculo de 30 mL; se necessário, repetir o exame; reduzir do intervalo de tempo entre a colheita e a inoculação; manter as culturas à temperatura de 28° C, bem como aumentar o tempo de observação.

Duas das técnicas em uso corrente: a “clássica”, descrita por Chiari e Brener⁸ e a “modificada” foram comparadas quanto à sensibilidade, tendo-se em vista a adoção de uma delas na rotina laboratorial. Ambas obedeceram as prescrições dos autores, porém quanto à técnica “modificada”, foi adotado um valor mais alto de G e durante as lavagens do sedimento e tomadas as precauções para preservar o “creme leucocitário”. Estas precauções não estavam incluídas nas descrições da técnica.

O objetivo deste estudo foi comparar a técnica “clássica” e a “modificada” mais usada para essa finalidade no Brasil.

MÉTODO

A técnica “clássica” prescreve a colheita de 10 mL de sangue e, para evitar possível interferência da centrifugação na viabilidade dos parasitas, recomenda-se a inoculação imediata. Foram cultivados dois conjuntos de 156 amostras de

sangue de pacientes com doença de Chagas crônica. Cada amostra foi distribuída em dois tubos de 15 mL, cada um contendo 4 mL de meio LIT. A técnica “modificada”¹⁰ prescreve o uso de amostras de 30 mL de sangue centrifugadas a 1507 x G durante 10 minutos, à temperatura ambiente. Desprezado o plasma, o volume inicial foi reconstituído com meio LIT e feita nova centrifugação. Ao sedimento lavado, contendo o creme leucocitário, acrescentou-se meio LIT para obter o volume total de 24 mL, distribuído em seis tubos de 15 mL.

A lavagem do sedimento é indicada para remover imunoglobulinas anti-*T. cruzi* possivelmente contidas no plasma. O material das culturas “clássicas” foi distribuído em quatro tubos de 15 mL. Após intervalos de 15, 30, 60, 90 e 120 dias, retiravam-se alíquotas de 10 µL de material correspondente a ambas as técnicas, para exame ao microscópio.

RESULTADOS

Os resultados obtidos e as distribuições das frequências em ambos os casos estão expostos nas tabelas 1 e 2. A técnica “modificada” demonstrou sensibilidade consideravelmente maior do que a “clássica”.

DISCUSSÃO

Modificações aparentemente simples de um processo de laboratório podem contribuir para expressivas melhoras de rendimento e consequentes ganhos em resultados. O experimento ora em discussão foi elaborado para servir de apoio para uma tomada de decisão com duas escolhas de significado inegável.

CONCLUSÃO

Sugerem-se estudos mais pormenorizados sobre a preparação de inóculos e dos meios de cultura para tornar mais sensíveis as técnicas de cultura. Sabe-se que, com o uso de uma só técnica, o número de positivos é indicador de sensibilidade apenas quando é baixa a parasitemia, isto é quando a existência de pelo menos um exemplar do parasita no inóculo é revelada pelo processo de cultura.

Tabela 1 – Resultados obtidos com o uso da técnica “clássica” e a “modificada”

Hemoculturas	Positiva	Negativa	Total
Clássica	20 (12,8%)	136 (87,2%)	156
Modificada	41 (26,3%)	115 (73,7%)	156

Tabela 2 – Distribuição das frações de sangue positivo obtidas após centrifugação (1507 x G).

Volume de Sangue	Nº Positivo	Sedimento	“Crema Leucocitário”	Plasma
30 mL	41	37 (90%)	4 (10%)	0

REFERÊNCIAS

1. Chieffi PP, Amato-Neto V. Prevenção referente às modalidades alternativas de transmissão do *Trypanosoma cruzi*. São Paulo: Scortecci Digital; 2000. p. 29
2. Bronfen E, de Assis Rocha FS, Machado GB, et al. Isolation of *Trypanosoma cruzi* samples by xenodiagnosis and hemoculture from patients with chronic Chagas' disease. Mem Inst Oswaldo Cruz 1989;84(2):237-40.
3. Chiari E, Dias JC, Lana M, et al. Hemocultures for the parasitological diagnosis of human chronic Chagas' disease. Rev Soc Bras Med Trop 1989;22(1):19-23.
4. Mourão OG, Chiari E. Comprovação parasitológica na fase crônica da doença de Chagas por hemoculturas seriadas em meio "LIT". Rev Soc Bras Med Trop 1975;9(5):215-9.
5. Gomes ML. *Trypanosoma cruzi*: otimização da reação em cadeia da polimerase (PCR) no diagnóstico da doença de Chagas crônica e caracterização molecular de cepas isoladas de pacientes chagásicos crônicos no noroeste da Paraná [Resumo de Tese] Rev Soc Bras Med Trop 1998;31(3):327-8.
6. Portela-Lindoso AA, Shikanai-Yasuda MA. Chronic Chagas' disease: from xenodiagnosis and hemoculture to polymerase chain reaction. Rev Saude Publica 2003;37(1):107-15.
7. Rassi A, Amato Neto V, de Oliveira RL. Hemoculture in the LIT medium for *Trypanosoma cruzi* according the Mourão-Mello method (1975). Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1981;23(2):57-60.
8. Chiari E, Brener Z. Contribution to the parasitological diagnosis of human Chagas' disease in its chronic phase. Rev Inst Med Trop São Paulo 1966;8(3):134-8.
9. Luz ZM. Changes in the hemoculture methodology improve that test positivity. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999;94(Suppl 1):295-8.
10. Luz ZM, Coutinho MG, Cançado JR, et al. Hemoculture: sensitive technique in the detection of *Trypanosoma cruzi* in chagasic patients in the chronic phase of Chagas disease. Rev Soc Bras Med Trop 1994;27(3):143-8.

Avaliação dos medicamentos inapropriados utilizados por idosos admitidos em hospital geral filantrópico*

Evaluation of inappropriate medications for elderly ambulatory admitted of a general hospital philanthropy

Bernardo Azoury Nassur¹, Valciméria Braun¹, Livia Terezinha Devens², Renato Lírio Morelato³

*Recebido do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O uso de medicamentos em doses inadequadas e consideradas inapropriadas para os idosos associa-se à maior risco de morbimortalidade, sendo especialmente vulneráveis a essa prática. O objetivo deste estudo foi avaliar os medicamentos que os idosos utilizavam previamente à internação em enfermarias de hospital geral filantrópico.

MÉTODO: Noventa e seis idosos internados no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES foram avaliados. Os critérios de Beers e *The Medication Appropriateness Index* foram os instrumentos usados para analisar os medicamentos considerados inapropriados, ineficientes, doses inadequadas, interações fármaco-fármaco e fármaco-doença. Para análise dos dados, utilizou-se análise estatística descritiva, o teste Qui-quadrado para variáveis dicotômicas e o *t* de Student para variáveis contínuas.

RESULTADOS: Os pacientes apresentaram média de idade de 73 ± 9 anos, 52 (54,2%) do sexo feminino, 54 (56,3%)

brancos, 25 (25%) pardos e 17 (17,7%) afro-descendentes, 43 pacientes (44,8%) usavam três ou mais medicamentos com indicação clínica, 39 (40,6%) com polifarmácia, 28 (29,2%) com um ou mais medicamentos inapropriados, 41 (42,7%) com dose incorreta, 20 (20,8%) com medicamentos de eficácia duvidosa, 07 (7,3%) usavam medicamentos com ação semelhante, 06 (6,4%) com interações fármaco-fármaco, 05 (5,3%) com interações fármaco-doença.

CONCLUSÃO: Os pacientes com polifarmácia apresentaram maior risco de reinternação ocasionada pela mesma doença. Encontrou-se grande frequência de uso de medicamentos inadequados, de eficácia duvidosa e em doses incorretas; além de casos de interação fármaco-fármaco e fármaco-doença.

Descritores: Idosos, Medicamentos inapropriados, Polifarmácia.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The use of drugs in doses considered inadequate and inappropriate for the elderly leads to increased risk for morbidity and mortality; elder patients are particularly vulnerable to this practice. The objective of this study was to evaluate the drugs that the elderly used before admission to medical wards of a general hospital.

METHOD: We evaluated the drugs used before admission for 96 graduating seniors in the wards of the Hospital Santa Casa de Misericórdia, Vitória (Brazil). We used the Beers Criteria and The Medication Appropriateness Index to evaluate the inappropriate and ineffective drugs, the inadequate dosages, besides the drug-drug and drug-disease interactions. We used descriptive statistics, Chi-square test for categorical variables and the Student *t* test for the continuous variables.

RESULTS: We evaluated 96 elder patients with 73 ± 9 years of age, 52 (54.2%) female, 54 (56.3%) white, 25 (25%) mulattos and 17(17.7%) African American; 43 (44.8%) used three or more drugs clinically indicated, 39 (40.6%) with polypharmacy, 28 (29.2%) used one or more

1. Graduando em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM); Membro da LAGGES (Liga Acadêmica de Geriatria e Gerontologia do Espírito Santo), Vitória, ES, Brasil

2. Médica Especialista em Geriatria; Professora Especialista de Medicina da Faculdade Brasileira (UNIVIX). Vitória, ES, Brasil

3. Professor Adjunto Doutor de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia (EMESCAM); Especialista em Geriatria; Responsável pelo Serviço de Geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia (HSCMV). Vitória, ES, Brasil

Apresentado em 28 de dezembro de 2009

Aceito para publicação em 17 de maio de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Renato Lírio Morelato

Rua Doutor João Santos Neves, 143 – Vila Rubim

29020-020 Vitória, ES.

Fone: (27) 3212-7200

E-mail: renato.morelato@emescam.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

inappropriate drugs, 41 (42.7%) received incorrect dosage of medication, 20 (20.8%) received drugs of dubious effectiveness, 7 (7.3%) used medications with similar action, 6 (6.4%) with drug-drug interactions and 5 (5.3%) with drug-disease interactions.

CONCLUSION: Patients with polypharmacy had a higher risk of rehospitalization for the same disease. We found a high frequency of inappropriate drugs, with dubious efficacy, inadequate doses, in addition to cases of interaction of drug-drug and drug-disease.

Keywords: Elderly, Inappropriate medications, Polypharmacy.

INTRODUÇÃO

A prescrição de medicamentos inapropriados (MI) em pacientes idosos é muito frequente e associa-se a efeitos adversos, morbidade, mortalidade e, conseqüentemente maior utilização de serviços de saúde¹. A presença de comorbidades e o uso de múltiplos medicamentos (polifarmácia) podem ocasionar confusão posológica, erros na administração, doses inadequadas, interações medicamentosas, que com frequência, desencadeiam internações clínicas³.

O objetivo deste estudo foi detectar a utilização de MI em pacientes internados nas enfermarias, bem como a relação dos medicamentos utilizados antes da admissão hospitalar e sua possível causa de internação.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (EMESCAM 031.2006), em que os pacientes, ou seus responsáveis concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), realizou-se este estudo transversal e observacional. Constituiu-se de 96 pacientes idosos (≥ 60 anos), avaliados no momento da internação no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (ES), no período de maio a setembro de 2008. Empregaram-se como instrumentos de avaliação o *Medication Appropriateness Index*^{2,3} e os critérios de BEERS⁴ que classifica cada medicamento utilizado como apropriado, ou marginalmente apropriado e/ou inapropriado de acordo com os seguintes critérios (indicação, eficácia, dose, praticidade, interação fármaco-fármaco, interação fármaco-doença, duplicidade de medicamentos, duração e custo). Consideraram-se portadores de polifarmácia aqueles em uso de cinco ou mais fármacos, com ou sem indicação clínica (foram excluídos os polivitamínicos e fitoterápicos)⁵. Os não aderentes foram os que não seguiram corretamente a prescrição médica, empregaram subdosagem ou que deixaram de fazer uso de um ou mais medicamentos⁶. Consideraram-se as internações nos últimos 12 meses. Os dados foram representados por média e desvio padrão com teste *t* de Student

para amostras independentes, (tempo de internação e idade dos pacientes) e para comparar proporções nos grupos utilizou-se o teste Qui-quadrado.

RESULTADOS

Foram noventa e seis pacientes, com média de idade de 73 ± 9 anos, 52 (54,2%) do sexo feminino, 54 (56,3%) brancos, 25 (25%) pardos e 17 (17,7%) afro-descendentes; 43 (44,8%) pacientes usavam três ou mais medicamentos com indicação clínica, 39 (40,6%) com polifarmácia (PF), 28 (29,2%) usavam um ou mais medicamentos inapropriados (MI), 29 (30,2%) não eram aderentes aos medicamentos prescritos (NA), 20 (20,8%) com medicamentos de eficácia duvidosa, 07 (7,3%) utilizavam medicamentos com ação semelhante, 06 (6,4%) com interação fármaco-fármaco e 05 (5,3%) com interação fármaco-doença. As doenças mais frequentes que ocasionaram reinternação em pacientes com polifarmácia foram: cirrose hepática (4), insuficiência cardíaca (14) (esta com várias internações anteriores) e infecção urinária em pacientes com síndrome da imobilidade (6) (Tabela 1). O gráfico 1 apresenta os pacientes com PF e MI e o gráfico 2 a associação de MI com internações anteriores. A tabela 2 apresenta a idade e tempo médio de internação dos pacientes que utilizavam MI. Na tabela 3 encontram-se os casos de internações anteriores em pacientes com polifarmácia, interação medicamentosa e os não aderentes. A tabela 4 apresenta os fármacos mais frequentemente utilizados, com ou sem prescrição médica.

Tabela 1 – Relação de polifarmácia com internações prévias

Causas	IC	CH	ITU
Doenças	14 vezes (35,9%)	4 vezes (10,3%)	6 vezes (15,4%)
Valor de p	0,05	Ns	Ns

IC = insuficiência cardíaca; CH = cirrose hepática; ITU = infecção urinária; Ns = não significativo.

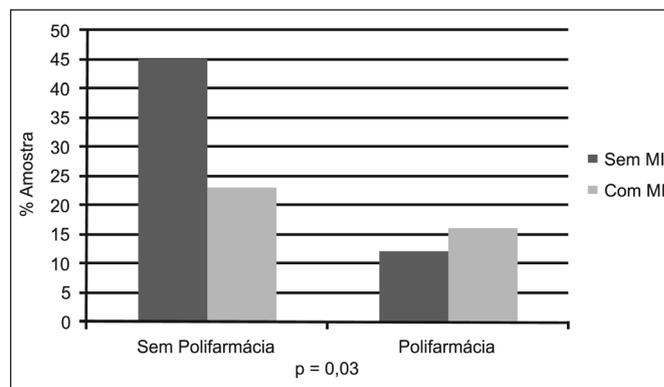


Gráfico 1 – Porcentagem de MI em pacientes com polifarmácia
MI = medicamentos inapropriados

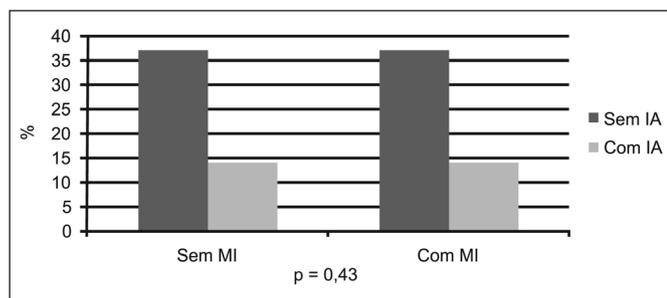


Gráfico 2 – Associação de MI com internações anteriores
MI = medicamentos inapropriados; IA = internações anteriores

Tabela 2 – Pacientes internados nas enfermarias do hospital

Variáveis	Sem MI	Com MI	Valor de p
Idade (anos)	73 ± 9	70 ± 7	Ns
Tempo de internação (dias)	11 ± 8	9 ± 5	Ns

MI = medicamentos inapropriados; teste *t* de Student para amostras independentes; Ns = não significativo

Tabela 3 – Relação com internações anteriores

Internações Anteriores	Não	Mesma Causa	Outra Causa	p
MI (28)	50%	10,3%	39,3%	0,01
NA (29)	51,7%	17,2%	31,9%	Ns
PF (39)	3,5%	46,2%	15,4%	0,01

MI = medicamentos inapropriados; NA = não aderente; PF = polifarmácia; Ns = não significativo

Tabela 4 – Fármacos mais frequentemente utilizados com e sem prescrição médica

Medicamentos	Prescritos	Sem Prescrição
Orfenadina	1	1
Metildopa	2	
Bromazepam (6 mg)	1	
Diazepam	1	1
Clorfeniramina		1
Cimetidina	1	1
Omeprazol (tempo prolongado)		1
Haloperidol (dose alta)	1	
Cinarizina (75 mg)	1	1
Prometazina	1	1
Ticlopidina	1	
Carisoprodol		1
Laxantes (cáscara sagrada)		2
Amitriptilina	2	
Digoxina (0,25/dia)	2	

DISCUSSÃO

Encontrou-se elevada utilização de medicamentos inapropriados, fármacos de eficácia duvidosa, doses incorretas, interação fármaco-fármaco e fármaco-doença. A polifarmácia foi associada com reinternações pela mesma doença

($p = 0,04$). Em estudo italiano (GIFA study)⁷, os pesquisadores relataram a presença de fármacos semelhantes aos do presente estudo (protocolo de Beers), com predomínio de benzodiazepínicos de ação prolongada, ticlopidina, amitriptilina e digoxina em dose elevada (Tabela 4).

Os pacientes com PF apresentaram internações anteriores frequentes, principalmente por uma mesma causa (46,2%), com destaque para insuficiência cardíaca, possivelmente por se tratar de doença que geram muitas reinternações e necessita de muitos fármacos para sua compensação, e por consequência dificuldade de aderência, além de fatores relacionados ao envelhecimento, ou seja, isolamento, declínio cognitivo, funcional e condições socioeconômicas dos pacientes atendidos na rede pública (Tabelas 1 e 3).

Não foi observada associação da não aderência medicamentosa com internações anteriores (Tabela 3), apesar da necessidade do uso de três ou mais fármacos pelos idosos associar-se à baixa aderência medicamentosa, também observada em outros estudos^{8,9}.

Em estudo retrospectivo realizado no Texas (EUA), os autores observaram que os pacientes com PF apresentaram risco de MI, com relação linear entre elas¹⁰; observou-se também essa associação ($p = 0,03$) (Gráfico 1).

Pesquisa realizada no Canadá demonstrou que 19% das admissões hospitalares em pacientes com PF estavam relacionadas a medicamentos inapropriados^{11,12} e em 1/3 dos casos poderiam ser prevenidas¹³. Apesar da frequência de MI (29,2%), não se verificou associação com reinternações ($p = 0,43$) (Gráfico 2).

A presença de fármacos de ação duvidosa – por prescrição médica ou não – foi um achado importante (7,3%), além de interação fármaco-fármaco (6,4%) e fármaco-doença (5,3%). As limitações encontradas para a realização do estudo foram a dificuldade em obter informação sobre medicamentos não prescritos, o nível de escolaridade dos pacientes, o curto período de realização do estudo, bem como o tamanho da amostra, pois foi realizado basicamente nas enfermarias de Clínica Médica, sendo omitido o setor de emergência e de urgência.

Diante do exposto, os pacientes com polifarmácia apresentaram risco de internações anteriores por conta da mesma doença. Observou-se grande prevalência de medicamentos inadequados, de eficácia duvidosa e em doses inadequadas; além de casos de interação de fármaco-fármaco e fármaco-doença.

REFERÊNCIAS

- Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, et al. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing* 2008;37(1):96-101.

2. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr* 2009;28(1):9-5.
3. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, et al. **Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly.** *Am J Med* 2004;116(6):394-401.
4. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163(22):2716-24.
5. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5(4):345-51.
6. Stoehr GP, Lu SY, Lavery L, et al. Factors associated with adherence to medication regimens in older primary care patients: the Steel Valley Senior Survey. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6(5):255-63.
7. Onder G, Landi F, Cesari M, et al. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(2):157-62.
8. Ryan AA. Medication compliance and older people: a review of the literature. *Int J Nurs Stud* 1999;36(2):153-62.
9. Lipton HL, Bird JA. The impact of clinical pharmacists' consultations on geriatric patients' compliance and medical care use: a randomized controlled trial. *Gerontologist* 1994;34(3):307-15.
10. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, et al. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988;36(12):1092-8.
11. Cannon KT, Choi MM, Zuniga MA. **Potentially inappropriate medication use in elderly patients receiving home health care: a retrospective data analysis.** *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4(2):134-43.
12. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, et al. **Preventable drug-related hospital admissions.** *Ann Pharmacother* 2002;36(7-8):1238-48.
13. Beers MH, Munekata M, Storrie M. The accuracy of medication histories in the hospital medical records of elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1990;38(11):1183-7.

Perfil lipoproteico de pacientes com intolerância à glicose em hospital terciário da cidade de São Paulo*

Lipoprotein profile at the time of glucose intolerance diagnosis at a tertiary-care hospital in the city of São Paulo

Lívia Nascimento de Matos¹, Cristiane Bitencourt Dias²

*Recebido do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo / Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual. São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A intolerância à glicose (IG) é uma condição clínica que carrega consigo um relevante significado clínico por estar associada à maior risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* (DM) e eventos cardiovasculares. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil lipoproteico dos pacientes com IG no momento do seu diagnóstico.

MÉTODO: Estudou-se 85 pacientes não diabéticos com uma ou mais condições de risco para desenvolvimento de diabetes *mellitus*, que foram submetidos ao teste oral de tolerância à glicose com 75 g de carga glicídica (GTT). Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo I (GTT < 140 mg/dL) e grupo II (GTT ≥ 140 mg/dL), avaliando-se dosagens séricas em jejum de: colesterol total (CT), HDL - colesterol (HDL-c), LDL - colesterol (LDL-c) e triglicerídeos. As variáveis contínuas dos dados laboratoriais foram expressas em média ± desvio-padrão. As diferenças entre as variáveis contínuas foram determinadas por meio do teste *t*

de Student. O nível de significância estatística foi definido em 0,05.

RESULTADOS: Na amostra estudada, a incidência de IG foi de 40%, sendo: grupo II com $n = 34$ e grupo I com $n = 51$. Em relação ao grupo I o grupo II demonstrou menor valor de CT (187,68 mg/dL ± 39,72 *versus* 212,81 mg/dL ± 39,79, $p = 0,03$); menor nível de LDL-c (113,75 mg/dL ± 35,31 *versus* 134,06 mg/dL ± 31,40, $p = 0,02$); menor nível de HDL-c (45,00 mg/dL ± 11,41 *versus* 54,98 mg/dL ± 13,92, $p = 0,01$). Não foram observadas diferenças significativas nos demais parâmetros laboratoriais avaliados.

CONCLUSÃO: Os pacientes com IG apresentaram menores níveis de lipoproteínas do colesterol quando comparados àqueles com tolerância a glicose preservada.

Descritores: Colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Intolerância à glicose, Triglicerídeos.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Glucose intolerance (GI) is a clinical condition that improves the risk developing diabetes and cardiovascular events. The aim of the study was to evaluate the lipoprotein profile at the time of GI diagnosis.

METHOD: We analyzed 85 non diabetic patients with at least one of the risk factors for diabetes, which performed a glucose tolerance test (GTT). They were divided into either group I (GTT < 140 mg/dL) and group II (GTT ≥ 140 mg/dL) and determined total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-c), LDL-cholesterol (LDL-c) and triglycerides (TG). Numerical variables were summarized with the use of means ± standard-deviation. All comparisons between the numerical variables were performed with the use of the Student *t* test. The statistical tests were performed at a significance level of 0.05.

RESULTS: The glucose intolerance incidence were 40%, the group II ($n = 34$) when compared to group I ($n = 51$) revealed lower TC (187.68 mg/dL ± 39.72 vs. 212.81 mg/dL ± 39.79, $p = 0.03$); LDL-c (113.75 mg/dL ± 35.31 vs.

1. Pós-Graduada do Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual (IAMSPE). São Paulo; Médica Assistente do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo / IAMSPE. São Paulo, SP, Brasil

2. Médica Assistente do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo / IAMSPE; Médica Preceptora do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo / IAMSPE; Doutora em Nefrologia pela Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 22 de março de 2010

Aceito para publicação em 17 de maio de 2010

Endereço para correspondência:

Dra. Lívia Nascimento de Matos

Av. Divino Salvador, 286/143 – Moema

04078-011 São Paulo, SP.

Fone: (11) 8160-0911

E-mail: livianm@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

134.06 mg/dL \pm 31.40, $p = 0.02$) and HDL-c (45.00 mg/dL \pm 11.41 vs. 54.98 mg/dL \pm 13.92, $p = 0.01$). There were no differences between other variables.

CONCLUSION: The glucose intolerance individuals presented lower TC, LDL-c, and HDL-c at the time of glucose intolerance diagnosis, when compared to the normal glucose tolerance individuals.

Keywords: Cholesterol HDL, Cholesterol LDL, Glucose intolerance, Total cholesterol, Triglycerides.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o diabetes *mellitus* (DM) vem sendo considerado uma pandemia mundial. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam para uma prevalência de DM de 2,8% da população mundial acima de 20 anos de idade¹. A intolerância à glicose (IG) é frequentemente assintomática e o tempo decorrido entre o início e seu diagnóstico atinge pelo menos de 4 a 7 anos². Neste período as complicações relacionadas ao DM progridem e lesões teciduais se estabelecem antes do diagnóstico³⁻⁶. Estudos apontam que mais da metade dos diabéticos encontram-se sem diagnóstico ou recém diagnosticado^{7,8}. Muitos dos casos de DM não diagnosticados são aqueles que apresentam glicemia em jejum (GJ) normal (GJN) associada a níveis anormais de glicemias pós-prandiais, demonstráveis através do teste oral de tolerância a glicose (GTT) com aporte oral de 75 g de glicose e dosagem da glicemia após 120 minutos⁹. A OMS¹⁰ e a *American Diabetes Association* (ADA)¹¹ sugerem que o GTT é um método útil no diagnóstico de DM e IG.

São consideradas condições de risco para o desenvolvimento de DM a hipertensão arterial sistêmica (HAS); obesidade ou sobrepeso generalizado, definido como índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m²; circunferência abdominal (CA) elevada; parentesco em primeiro grau com diabéticos; indivíduos das etnias hispano-americanas, asiáticas e afro-americanas; mães de recém-nascidos grandes para a idade gestacional, ou que apresentaram DM gestacional; dosagens séricas em jejum de colesterol HDL (HDL) < 35 mg/dL e triglicérides (TG) > 250 mg/dL¹².

O objetivo deste estudo foi determinar o perfil de lipoproteínas do colesterol e triglicérides no momento do diagnóstico de IG, bem como observar a sua prevalência dentre aqueles que apresentam uma ou mais condições de risco para o desenvolvimento de DM.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Processo nº 0010.0.338.000-08) do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira e consentimento por escrito do Termo de Consentimento Livre

e Esclarecido (TCLE), realizou-se este estudo prospectivo e transversal, com análise de dados de pacientes acompanhados no período de janeiro a dezembro de 2009, nos ambulatoriais do serviço de Clínica Médica.

Foram incluídos os pacientes com glicose de jejum (GJ) ≤ 99 mg/dL e pelo menos uma das condições de risco para o desenvolvimento de DM descritas. Os critérios de exclusão foram diagnóstico prévio de DM e uso de hipoglicemiantes orais ou insulina.

A amostra constituiu-se de 85 pacientes, a maioria acompanhada por HAS e DSL, que foram divididos de acordo com GTT: grupo I com GTTN ($n = 51$) e grupo II com GTTA ($n = 34$).

Foram avaliados peso, estatura, circunferência abdominal (CA), circunferência do quadril (CQ), pressão arterial (PA), presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia (DSL), além do uso de hipolipemiantes e hipotensores. Foi calculado o IMC e a RCQ. As fórmulas utilizadas para cálculos dos índices estudados foram:

IMC - peso (kg)/estatura (m)²

Relação cintura/quadril - CA (cm)/Q (cm)

Fórmula de Friedewald - LDL-c = CT - HDL-c - TG/5

Todos os dados foram avaliados por médicos treinados nas aferições de peso e estatura, CA, CQ, para cálculo da RCQ e da PA. Foi considerada HAS níveis de PA $\geq 140 \times 90$ mmHg em duas ocasiões diferentes, ou uso de medicamentos hipotensores, independentemente dos níveis pressóricos. Diagnóstico de DSL avaliado de acordo com os critérios laboratoriais estabelecidos na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose, ou uso de medicações hipolipemiantes, independentemente dos níveis séricos de lipoproteínas do colesterol e triglicérides.

Os participantes do estudo foram submetidos ao GTT e dosagem dos níveis séricos, após jejum noturno de 8 a 12h, de colesterol total (CT), HDL e TG. As determinações plasmáticas de TG foram realizadas pelo método enzimático; do CT pelo método colorimétrico e do HDL pelo método enzimático colorimétrico. O colesterol LDL (LDL) foi calculado através da fórmula de Friedewald. O GTT foi considerado normal (GTTN) quando ≤ 139 mg/dL e alterado (GTTA) quando ≥ 140 mg/dL. IG definida como GTT entre 140 e 199 mg/dL, segundo os critérios estabelecidos pela OMS, GTT ≥ 200 mg/dL é classificado como DM com hiperglicemia pós-prandial isolada. No presente estudo, apenas dois indivíduos apresentaram GTT ≥ 200 mg/dL e, uma vez que o objetivo do estudo foi rastrear indivíduos com alterações do metabolismo glicídico pós-prandial e GJN, agruparam-se esses indivíduos e aqueles com IG em um único grupo de indivíduos que apresentam disglucemias pós-prandiais ou GTTA.

Tabela 1 – Características clínicas, antropométricas e laboratoriais dos grupos estudados

Variáveis	Grupo I (n = 51)	Grupo II (n = 34)	Valor de p
Idade (anos)	60,25 ± 20,86	59,60 ± 11,48	Ns
Sexo (M%)	25	26,66	Ns
Hipertensão arterial sistêmica (%)	68,75	60	Ns
Pressão arterial sistólica (mmHg)	130,53 ± 19,01	133,20 ± 23,34	Ns
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,00 ± 11,73	81,87 ± 11,84	Ns
Dislipidemia (%)	58,82	62,22	Ns
Colesterol total (mg/dL)	187,68 ± 39,72	212,81 ± 39,79	0,03
HDL- colesterol (mg/dL)	45,00 ± 11,41	54,98 ± 13,92	0,01
LDL- colesterol (mg/dL)*	113,75 ± 35,31	134,06 ± 31,40	0,03
Índice de massa corporal (kg/m ²)	30,04 ± 5,83	29,31 ± 5,65	Ns
Circunferência abdominal (cm)	98,38 ± 15,53	97,57 ± 13,38	Ns
Relação cintura/quadril	0,94 ± 0,10	0,96 ± 0,15	Ns
Glicemia em jejum (mg/dL)	92,94 ± 6,15	91,36 ± 5,42	Ns
GTT 75 g (mg/dL)	99,56 ± 21,93	158,50 ± 22,73	-

* = LDL- colesterol calculado a partir da fórmula de Friedewald; M = sexo masculino; GTT 75 g = teste oral de tolerância à glicose; Ns = não significativo.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no programa *MedCalc* versão 11.1. O nível de significância estatística foi definido como $p < 0,05$.

Dados das variáveis contínuas expressos em média ± desvio padrão e das variáveis categóricas em porcentagem. As diferenças, entre os grupos, nas variáveis categóricas, foram determinadas por meio do Qui-quadrado e nas variáveis contínuas por meio do teste *t* de Student.

RESULTADOS

Foram avaliados 85 pacientes, 51 no grupo I e 34 no grupo II. A prevalência de GTTA foi de 40% na amostra estudada. As características clínicas antropométricas e laboratoriais dos grupos encontram-se na tabela 1. O grupo II demonstrou, em relação ao grupo I: menor valor CT (187,68 mg/dL ± 39,72 *versus* 212,81 mg/dL ± 39,79, $p = 0,03$); menor nível de LDL-c (113,75 mg/dL ± 35,31 *versus* 134,06 mg/dL ± 31,40, $p = 0,02$); menor nível de HDL-c (45,00 mg/dL ± 11,41 *versus* 54,98 mg/dL ± 13,92, $p = 0,01$) (Tabela 1). Nos demais dados os grupos não diferiram, inclusive na presença de DSL e no uso de fármacos hipolipemiantes.

DISCUSSÃO

As aferições de peso e estatura foram realizadas de acordo com as técnicas propostas por Jelliffe¹³; a CA foi avaliada com o paciente de pé, ao final da expiração, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca ântero-superior usando-se fita inelástica, em posição horizontal¹⁴; a CQ, ao nível do trocânter maior^{15,16}, e a PA de acordo com as V Diretrizes Brasileiras de HAS¹⁵.

Indivíduos que apresentam GJN frequentemente são considerados não diabéticos e nenhuma avaliação pormenorizada do metabolismo glicídico é realizada. Sendo assim muitos casos de disglícemias pós-prandiais com GJN permanecem sem diagnóstico, condições que carregam consigo elevado risco de complicações cardiovasculares associadas ao DM¹⁷⁻¹⁹. Dentre as complicações cardiovasculares relacionadas ao DM destacam-se aquelas consequentes à doença aterosclerótica que se desenvolve frequentemente nestes indivíduos. Deste modo, observar o perfil lipoproteico e de triglicerídeos de indivíduos com intolerância à glicose torna-se relevante, principalmente se esta observação ocorre no momento do diagnóstico desta condição clínica. Tais dados são ainda relevantes no contexto de profilaxia primária e secundária para eventos cardiovasculares maiores, de acordo com as orientações da IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose¹⁴. O alvo terapêutico deste grupo de indivíduos no tocante à profilaxia de eventos associados à aterosclerose também deve considerar o perfil lipoproteico basal de indivíduos com diversas condições clínicas, incluindo-se principalmente àquelas que demonstram elevadas prevalências e relevância na prática clínica, incluindo-se neste grupo a intolerância à glicose.

É importante observar que a principal limitação deste estudo reside no número limitado de indivíduos incluídos, fato que decorreu, principalmente, do grande número de diabéticos acompanhados nos ambulatórios do serviço de clínica médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, ou ainda, do grande número de indivíduos não diabéticos, porém em uso de hipoglicemiantes orais, em condições clínicas como a esteato-hepatite não alcoólica ou a síndrome metabólica, que configuraram critérios de exclusão do presente estudo.

CONCLUSÃO

Os indivíduos com IG apresentaram menores níveis de lipoproteínas do colesterol quando comparados àqueles com tolerância a glicose preservada. Tal resultado foi observado no momento do diagnóstico de IG.

REFERÊNCIAS

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
2. Harris MI, Klein R, Welborn TA, et al. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15(7):815-9.
3. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263(21):2893-8.
4. UK Prospective Diabetes Study Group 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res* 1990;13(1):1-11.
5. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Study Group *Lancet* 1999;354(9179):617-21.
6. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. DECODE Study Group. *Arch Intern Med* 2001;161(3):397-405.
7. Stolk RP, Pols HA, Lamberts SW, et al. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and hyperinsulinemia in an elderly population. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(1):24-32.
8. Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, et al. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 1995;18(9):1270-3.
9. Balkau B, Eschwege E. The diagnosis and classification of diabetes and impaired glucose regulation: In Pickup JC, Williams G, (editors). *Textbook of diabetes*. 3rd ed. London: Blackwell; 2002. p. 1-2; 13.
10. World Health Organization: definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
11. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S62-7.
12. Sherwin RS. Diabetes mellitus. In: Goldman L, Ausiello D, (editors). *Cecil text book of Medicine*. 22^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1658-92.
13. Jelliffe DB. Evaluación del estado nutrición de la comunidad (com especial referencias a las encuestas en las regiones em desarrollo). In: OMS, (editor). *Série de Monografias*, 53. Geneva: Organización Mundial de La Salud; 1968. p. 83-249.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(Suppl I):1-19.
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2007;89(Suppl V):e24-e79.
16. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissues accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73(7):460-8.
17. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am Heart J* 2004;147(5):803-7.
18. Baron AD. Impaired glucose tolerance as a disease. *Am J Cardiol* 2001;88(6A):16H-9H.
19. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, et al. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003;52(12):2867-73.

Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina*

Survival of patients with multiple myeloma attended in a reference hospital in South Santa Catarina

Thiago Mamôru Sakae¹, Nestor Antônio Ferraro dos Santos², Maria Zélia Baldessar³

*Recebido da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) e Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O mieloma múltiplo (MM) é uma proliferação maligna monoclonal de plasmócitos derivados de um único clone. Devido à variedade de disfunções orgânicas causada pela neoplasia e a não descoberta da cura, conseqüentemente a sobrevida torna-se um desafio para este grupo de pacientes. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico e a sobrevida dos pacientes portadores de MM internados no hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) da cidade de Tubarão entre 1998 e 2008.

MÉTODO: Estudo retrospectivo, em que se revisaram os prontuários de pacientes portadores de MM atendidos no HNSC. A amostra foi composta por 46 pacientes, sendo excluídos os que mudaram o local de atendimento. A análise de sobrevida foi observada através do método de Kaplan-Meier e análise multivariada por regressão de Cox.

RESULTADOS: A média de idade foi de 68,3 anos, 56,5% eram do sexo feminino, 78,3% brancos, 15,2% eram ne-

gros e 6,5% pardos. As manifestações clínicas mais comuns foram: dor óssea (93,5%), anemia (95,7%) e insuficiência renal (43,5%). Na análise de sobrevida, a única variável que obteve significância estatística foi insuficiência renal ($p = 0,026$). Para mortalidade, insuficiência renal ($p = 0,018$) e anormalidades da coagulação ($p = 0,011$) apresentaram significância na regressão de Cox.

CONCLUSÃO: O perfil epidemiológico mostrou leve predominância no sexo feminino e com maior número de pacientes da cor branca. Dor óssea foi a queixa mais frequente. Insuficiência renal e anormalidade da coagulação tiveram associação com a mortalidade dos pacientes com MM.

Descritores: Análise de sobrevida, Análise multivariada, Estudos históricos de *coortes*, Mieloma múltiplo, Prognóstico.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The multiple myeloma (MM) is a monoclonal malignant proliferation of plasma cells that derive from a unique clone. Due to the variety of organic dysfunctions caused by this neoplasia and to the not discovered cure, consequently the survival becomes a challenge for this patients group. The objective of this study was to analyze epidemiologic profile and the survival of the patients who have MM attended at the hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) in Tubarão city, South Brazil, between 1998 and 2008.

METHOD: Retrospective study that revised the patients' handbooks with MM disease and that were taken care at HNSC. The sample was composed by 46 patients, being exclusion criteria patients that moved the attendance place. The analysis of survival was tested through the Kaplan-Meier method and the multivariate analysis by regression of Cox.

RESULTS: The average age was of 68.3 years old, 56.5% was female, 78.3% white people, 15.2% black people and 6.5% mediums brown. The most common clinical manifestations were: bone pain (93.5%), anemia (95.7%) and renal insufficiency (43.5%). In the survival analysis, the

1. Médico. Doutorando em Ciências Médicas (UNISUL/UFSC); Mestre em Saúde Pública/Epidemiologia da Universidade Federal de Santa Catarina; Corpo Docente da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

2. Graduando de Medicina da Universidade Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

3. Médica Hematologista; Mestre em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense; Corpo Docente da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

Apresentado em 26 de janeiro de 2010

Aceito para publicação em 27 de abril de 2010

Endereço de correspondência:

Dr. Thiago Mamôru Sakae

Av. Marcolino Martins Cabral, s/n

Anexo ao Hospital Nossa Senhora da Conceição
88701-900 Tubarão, SC.

E-mail: thiagosakae@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

only variable that presented statistic significance was renal insufficiency ($p = 0.026$). For mortality, renal insufficiency ($p = 0.018$) and abnormalities of the coagulation ($p = 0.011$) presented significance in the Cox regression.

CONCLUSION: The epidemiologic profile showed a slight predominance in female and a higher number of white patients. Pain in the bones was the most frequent complaint. Renal insufficiency and abnormalities of the coagulation were associated with the mortality of the patients with MM.

Keywords: Historical studies of cohorts, Multiple myeloma, Multivariate analysis, Prognostic, Survival analysis.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) representa uma proliferação maligna de plasmócitos derivados de um único clone¹. O tumor, seus produtos e a resposta do hospedeiro resultam em diversas disfunções orgânicas e sintomas de dor ou fraturas ósseas, insuficiência renal (IR), suscetibilidade à infecções, anemia, hipercalcemia e em certas ocasiões, anormalidades da coagulação, sintomas neurológicos e manifestações vasculares de hiperviscosidade¹. É importante ressaltar que a doença óssea é a característica principal do mieloma múltiplo, sendo responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade².

Em relação à sua etiologia, ainda permanece desconhecida. Constatou-se aumento da frequência do mieloma em indivíduos expostos à irradiação, trabalho com madeira e couro, lavradores e exposição aos derivados de petróleo¹. Foram detectadas diversas alterações cromossômicas, com predomínio de deleções 13q14, deleções 17p13 e anormalidades 11q¹.

Com uma estimativa de 86.000 novos casos de MM por ano no mundo, é o segundo câncer hematológico mais prevalente depois do linfoma não-Hodgkin, compondo 1% de todos os cânceres^{3,4}. Há estimativa de 62.546 mortes por ano, sendo aproximadamente 2% de todas as mortes por câncer^{3,5}. Nos EUA, o MM é mais comum entre afro-descendentes e ocorre mais frequentemente em homens do que em mulheres (3:2)³. O risco de desenvolver MM aumenta com a idade⁶, não tem cura, sendo que a média de vida é de três anos e menos de 10% vivem mais do que 10 anos^{3,7,8,9}.

A principal manifestação clínica do mieloma está relacionada com a destruição óssea^{10,11}. Esta complicação resulta de um desequilíbrio na formação e reabsorção óssea². As lesões osteolíticas induzem fraturas de ossos longos ou fraturas por compressão da espinha vertebral e dor óssea como sintomas mais frequentes do MM³.

Outra importante comorbidade é a suscetibilidade aumentada às infecções, atribuída principalmente à imunodeficiência associada à doença de base, caracterizada por diminuição na produção de imunoglobulinas^{12,13}. Além do que,

ocorre crescimento de células malignas dentro do ambiente da medula óssea lotando este local de células neoplásicas, enfraquecendo o sistema imune e aumentando o risco de infecções³.

A IR está presente em aproximadamente 20% dos pacientes com MM. Mais de 50% dos pacientes recentemente diagnosticados têm um decréscimo na depuração da creatinina; e, em torno de 9% necessitam de diálise por IR grave^{14,15}. Descrições clássicas relatam que, durante o curso clínico do MM, 15% a 30% dos pacientes podem apresentar manifestações hemorrágicas, que variam de acordo com o seu tipo (15% para IgG e 30% para IgA)¹⁶.

O tratamento do MM vem mudando com consequente melhora da sobrevida e deve ser bem avaliado e os pacientes incluídos em grupos bem definidos. Aqui estão considerados as condições clínicas do paciente e o meio social ao qual está inserido e que serão decisivos na escolha do tratamento¹⁷⁻¹⁹.

Nos pacientes assintomáticos em estágio I a recomendação é observação e seguimento até a sua progressão com sintomas e lesões em órgão alvo¹⁹. Já pacientes ineligíveis para transplante de medula óssea (TMO), idosos ou com desempenho ruim a recomendação atual é do uso da combinação entre melfalan, talidomida e prednisona nas doses preconizadas. Alguns estudos ajustados preconizam alguns critérios e o uso do inibidor de proteossoma (bortezomibe). Para os portadores de mieloma elegíveis para TMO, com idade inferior a 60 anos e bom desempenho, o tratamento inicial deve incluir talidomida, dexametasona e o uso de bortezomibe, se disponível¹⁸⁻²⁰.

As opções terapêuticas em pacientes com doença agressiva e alterações genéticas desfavoráveis (deleção do cromossomo 13q) não são de consenso na literatura, mas as opções ficam restritas ao uso de bortezomibe associado à dexametasona, ou o uso do protocolo VAD com TMO a seguir. Na manutenção pós-transplantes, podem ser considerados o uso de talidomida e pamidronato e naqueles pacientes com recidiva pós-transplantes várias opções podem ser usadas sempre considerando o uso da talidomida, dexametasona, bortezomibe e até mesmo um segundo transplante, se o paciente for elegível¹⁷⁻²⁰.

O objetivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico e os fatores associados à sobrevida dos pacientes portadores de mieloma múltiplo.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) sob protocolo 09.062.4.01.III, realizou-se este estudo de *coorte* retrospectiva, em que se analisaram o perfil epidemiológico e a sobrevida dos pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos

no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) da cidade de Tubarão, no período entre 1998 e 2008.

O projeto foi planejado de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

A coleta dos dados procedeu-se a partir da revisão de prontuários de pacientes atendidos e/ou que estiveram internados no HNSC e contato telefônico para coleta de variáveis faltantes e desfecho de última data de contato.

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de MM que foram atendidos e/ou ficaram internados no HNSC e acompanhados em consultório de Hematologia na cidade de Tubarão no período do estudo. Foram excluídos os pacientes que mudaram o local de acompanhamento no período.

As variáveis coletadas foram: sexo, idade, cor, escolaridade, procedência, dor óssea, desenvolvimento de anemia, infecção, insuficiência renal (IR), anormalidades de coagulação e/ou trombose venosa no período de acompanhamento; cálcio, TAP, KPTT, número de internações, número de internações por quadro infeccioso, tipo de tratamento (alqueron, transplante de medula óssea, dexametasona, ciclofosfamida e/ou talidomida), data do início dos sintomas (idade de descoberta da doença), óbito e data do óbito.

Os dados foram armazenados no programa Epidata 3.1 e analisados com o SPSS 15.0. As variáveis independentes foram observadas através de análises bivariadas utilizando-se o teste Qui-quadrado de Pearson. A análise de sobrevivência foi observada através do método de Kaplan-Meier utilizando o *log-rank* para comparação de cada exposição. A análise multivariada para controle de fatores associados à mortalidade foi realizada através da regressão de Cox. O nível de confiança adotado foi de 95%. Os pontos de corte das variáveis independentes foram baseados em modelos conceituais.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 46 pacientes. As características sócio-demográficas estão apresentadas na tabela 1. Destaca-se prevalência ligeiramente superior no sexo feminino (56,5%), sendo a média de idade $68,3 \pm 9,93$ anos; predomínio na cor branca (78,3%), seguido da cor negra (15,2%) e pequena parcela na cor parda (6,5%). Em relação à escolaridade, foi maior o número de casos de MM no período que compreende do primário a oitava série (69,6%) e a maioria dos pacientes era oriunda da Associação de Municípios da Região de Laguna - AMUREL (58,7%).

Na tabela 2, estão apresentadas as principais características dos aspectos clínico-laboratoriais do MM. É importante ressaltar que 43 pacientes foram diagnosticados com dor óssea (93,5%), sendo que 50% destes exibiram fraturas. Todos os pacientes apresentaram grau de comprometimento ósseo com osteoporose e/ou lesões osteolíticas. Dos 46 pacientes

Tabela 1 – Perfil sócio-demográfico dos pacientes

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	20	43,5
Feminino	26	56,5
Idade (anos)*	$68,3 \pm 9,93$	
Cor		
Branca	36	78,3
Negra	7	15,2
Parda	3	6,5
Amarela	-	-
Escolaridade		
Analfabeto	7	15,2
Primário	16	34,8
5ª a 8ª série	16	34,8
2º grau incompleto	3	6,5
Superior	4	8,7
Procedência		
Tubarão	19	41,3
Outras	27	58,7

*Valores expressos em média \pm DP

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais

Variáveis	N	%
Dor óssea		
Sim	43	93,5
Não	3	6,5
Fraturas		
Sim	23	50
Não	23	50
Insuficiência renal		
Sim	20	43,5
Não	26	56,5
Anemia		
Sim	44	95,7
Não	2	4,3
Cálcio		
Normal	29	63
Hipercalcemia	11	37
TAP*	$1,065 \pm 0,1711$	
KPTT*	$1,0184 \pm 0,0683$	
Anormalidades da coagulação		
Sim	6	13
Não	40	87
Sintomas neurológicos		
Sim	15	32,6
Não	31	67,4
Trombose venosa		
Sim	4	8,7
Não	42	91,3

*Valores expressos em Média \pm DP

avaliados, 43,5% deles desenvolveram IR no decorrer da doença. A anemia teve alta prevalência, atingindo 95,7% (n = 44) e a calcemia apresentou-se alterada (hipo ou hipercalcemia) em 37% dos pacientes. A coagulação anormal foi detectada em 13% e ocorreram 8,7% casos de trombose venosa. Sintomas neurológicos acometeram 15 dos 46 pacientes analisados, correspondendo a 32,6% (Tabela 2).

Os portadores de mieloma múltiplo sobreviveram em média $37,53 \pm 29,41$ meses variando entre um e 122 meses a partir do diagnóstico. Ocorreram 22 óbitos (47,8%) representando uma densidade de mortalidade de 0,013 óbitos por pessoa-mês.

Na comparação do tempo de sobrevida através da análise de Kaplan-Meier (Tabela 3), a única variável que mostrou significância estatística foi a IR ($p = 0,026$), na qual a média de sobrevida dos que a desenvolveram foi de 39,26 meses (IC95% = 25,45 - 53,08). Evidenciou-se também menor sobrevida nos pacientes que apresentaram anormalidades de coagulação (média de 43,52 meses), porém, sem diferenças estatisticamente significantes ($p = 0,725$) (Tabela 3). A análise multivariada utilizando a regressão de Cox para variáveis independentes associadas à mortalidade mostrou

Tabela 3 – Comparação do tempo de sobrevida através da análise do Kaplan-Meier

Variáveis	Média	IC 95%	Valor de p
Sexo			
Masculino	49,37	33,93—64,81	0,512
Feminino	64,34	45,74—82,95	
Cor			
Branca	66,29	48,68—83,90	0,423
Negra	37,61	20,30—54,91	
Parda	42,00	42,00—42,00	
Insuficiência renal			
Sim	39,26	25,45—53,08	0,026*
Não	73,87	53,94—93,79	
Anemia	Censurado	Censurado	0,633
Calcemia			
Normal	65,89	45,84—85,93	0,331
Aumentado	51,95	29,39—74,52	
Anormalidades da coagulação			
Sim	43,52	10,34—76,69	0,725
Não	60,71	45,60—75,82	
Sintomas neurológicos			
Sim	49,63	31,98—67,28	0,867
Não	61,45	43,97—78,93	
Trombose venosa			
Sim	46,73	30,06—63,40	0,644
Não	61,97	46,05—77,89	
Dor óssea			
Sim	58,88	43,66—74,10	0,423
Não	69,05	000—142,57	

*Estatisticamente significativo

que pacientes portadores de IR (HR = 4,46; IC95%: 1,29 - 15,42; $p = 0,018$) e anormalidades da coagulação (HR = 12,61; IC95%: 1,79 - 88,91; $p = 0,011$), apresentaram risco aumentado de óbito, com associação estatisticamente significativa (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise multivariada de fatores independentes associados ao óbito

Variáveis	RR(bruto)*	HR(aj)#	IC95% ^s	p
Sexo	0,98	2,07	0,67 – 6,45	0,210
Cor	0,62	0,34	0,09 – 1,14	0,081
Fraturas	1,52	1,44	0,40 – 5,16	0,576
IR	2,26	4,46	1,29 – 15,42	0,018*
Anemia	0,0	1,06	0,0 - ..x	0,991
Anormalidade do cálcio	0,71	0,92	0,26 – 3,25	0,897
Anormalidade da coagulação	1,16	12,61	1,79 – 88,91	0,011*
Sintomas neurológicos	1,13	0,58	0,14 – 2,41	0,454
Trombose	0,93	2,73	0,45 – 16,49	0,275
Alkeron	0,60	0,39	0,12 – 1,30	0,127
TMO	0,84	8,17	0,53 – 127,14	0,133
Ciclofosfamida	0,0	0,0	0,0 - ..x	0,981
Talidomida	0,0	0,0	0,0 - ..x	0,957

*RR – risco relativo bruto; # HR – hazard ratio, ajustada por regressão de Cox; \$ IC95%: intervalo de confiança de 95%; + significância estatística; TMO = transplante de medula óssea; IR = insuficiência renal

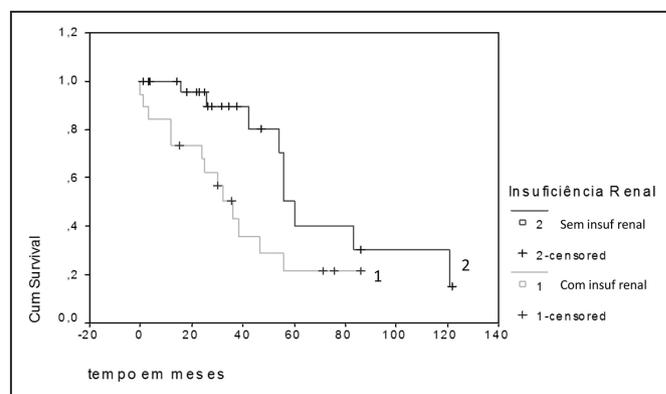


Gráfico 1 – Sobrevida dos pacientes portadores de mieloma múltiplo com insuficiência renal

DISCUSSÃO

Houve leve predominância do sexo feminino (56,5%), corroborando com dados da literatura²⁰, podendo sua ocorrência ser justificada pelo tamanho da amostra ou características próprias dessa população. Conté e col.⁹ mostraram em estudo realizado em diversos centros no Chile, uma razão de sexos (homem/mulher) 1:1,1. Nos EUA, o MM é descrito como mais comum entre os afro-descendentes e com leve predominância em homens (razão de sexos 3:2)³.

A média de idade da amostra encontrada foi de $68,3 \pm 9,93$ anos semelhante à pesquisa realizada no Hospital das Clínicas de Minas Gerais (HC-UFMG)²¹, que encontrou média de idade de 63 ± 13 anos e em estudo feito em nível de Brasil, com média de 60,5 anos²².

No presente estudo constatou-se o predomínio da cor branca (78,3%) em relação à negra (15,2%). Apesar de alguns estudos mostrarem maior prevalência na cor negra^{3,23}, estudo brasileiro encontrou maior prevalência da cor branca (50,6%), o que corrobora com as características sócio-demográficas regionais da presente amostra²¹, e justifica a importância de características inerentes da população estudada^{21,24,25}. Estudo multicêntrico realizado no Brasil²⁶ mostrou 80,5% de prevalência da doença em brancos ou mulatos.

A dor óssea foi verificada em 43 pacientes (93,5%), sendo que 50% apresentavam fraturas, equiparando-se ao estudo realizado em Minas Gerais²¹, que observou 83,2% de pacientes que relatavam dor óssea, diferindo apenas que 10% apresentavam fraturas patológicas²¹. Pode-se perceber que as principais características clínicas estão relacionadas à lesão óssea; portanto, os pacientes do presente estudo tiveram o diagnóstico tardio^{10,21}.

Do total da amostra, 43,5% desenvolveu IR durante a evolução da doença, um pouco superior quando comparado a estudos similares realizados no Brasil (23,8%²¹ e 30%⁹) e na literatura internacional (20%¹⁴).

Outra manifestação clínica laboratorial comum foi a anemia, com prevalência de 95,7%. Outros estudos já inferiram a anemia como uma das complicações mais comuns no MM (50% a 80%)^{9,21,24,25,27}. Em estudo chileno, a anemia acometeu 50% dos pacientes⁹. No presente estudo, a sua frequência tão elevada pode ser justificada devido ao tratamento administrado, uma vez que 63% dos pacientes tornaram-se anêmicos com o tratamento quimioterápico e/ou radioterápico²⁷.

A calcemia esteve alterada em 37% dos pacientes. O valor encontrado está próximo dos obtidos na literatura que revela prevalências entre 25% e 30%^{9,10,21}.

Em relação às anormalidades de coagulação e trombose venosa, apresentou-se, respectivamente, entre 13% e 8,7%. Ressalta-se que este resultado é semelhante ao encontrado na literatura, que mostrou frequência de 15% a 30% para distúrbios da hemostasia e 10% para trombose venosa. Esses dados são importantes uma vez que as neoplasias, especialmente o MM, formam um grupo distinto como fator de risco para o desenvolvimento dessas doenças¹⁶.

No presente estudo, a alta frequência de IR foi um dado importante, mostrando declínio na sobrevida média dos pacientes em 39,26 meses ($p = 0,026$), sendo compatível com os achados na literatura. Conté col.⁹ dividiram os pacientes em dois grupos de acordo com a mortalidade: com

óbito inferior a seis meses, 52,5% desenvolveram IR e naqueles que foram a óbito após 6 meses de doença, a prevalência de IR foi de 29% ($p = 0,006$). Já em estudo americano, a mortalidade precoce relacionada a IR foi de 30%¹⁴. Em relação a análise multivariada utilizando a regressão de Cox, as duas variáveis que mostraram risco aumentado para óbito, independente, de maneira estatisticamente significativa foram IR e anormalidades da coagulação (respectivamente, HR = 4,46; $p = 0,018$ e HR = 12,61; $p = 0,011$). A cor branca apresentou-se com tendência para fator de proteção em relação à mortalidade ($p = 0,081$; Tabela 4).

Na literatura consultada, poucos estudos relacionaram variáveis isoladas ao maior risco de óbito. No estudo de Silva e col.²¹, a única variável associada à sobrevida foi a anemia. Já no estudo de Conté e col.⁹, foram agrupados diversos fatores que influenciaram na sobrevida, dentre eles a IR, hipercalcemia, sexo masculino, anemia e trombocitopenia, entre outros. Neste mesmo estudo a anormalidade de coagulação foi incluída em um grupo de fatores que alteram a sobrevida.

Quanto a algumas limitações constatadas no presente estudo, é possível citar a ausência/dificuldade no estadiamento clínico, a análise retrospectiva dos dados, algumas informações incompletas e o tamanho da amostra. Permite-se inferir ainda que, provavelmente, a maioria dos pacientes se encontrava em estágio clínico avançado da doença quando do diagnóstico, com importante influência na sobrevida.

O presente estudo estabeleceu o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de mieloma múltiplo, sendo mais comum em mulheres, cor branca e idade média de 68,3 anos. Os principais fatores associados a sua sobrevida foram o desenvolvimento de IR renal e alterações da coagulação. A cor negra apresentou tendência à pior prognóstico, apesar de não apresentar diferenças estatisticamente significativas.

REFERÊNCIAS

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison – Medicina Interna. 15ª Ed, São Paulo: Editora Mc Graw-Hill; 2001. p. 774-8.
2. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. New insights into the pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;123:758-9.
3. Redzepovic J, Weinmann G, Ott I, et al. Current trends in multiple myeloma management. *J Int Med Res* 2008;36(3):371-86.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
5. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24(14):2137-50.

6. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. Cancer epidemiology and prevention, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 946-70.
7. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment of multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3832-42.
8. Kyle RA. Long-term survival in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1983;308(6):314-6.
9. Conté L G, Figueroa M G, Lois V V, et al. Clinical features and survival of Chilean patients with multiple myeloma. *Rev Med Chil* 2007;135(9):1111-7.
10. Hungria VTM. Doença óssea em mieloma múltiplo. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(1):60-6.
11. Mundy GR, Bertolini DR. Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma. *Semin Oncol* 1986;13(3):291-9.
12. Oliveira AL, Nucci M. Infecção em mieloma múltiplo. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(1):77-85.
13. Kraut EH, Sagone AL Jr. Alternative pathway of complement in multiple myeloma. *Am J Hematol* 1981;11(4):335-45.
14. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, et al. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(3):301-4.
15. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 1994;53(4):207-12.
16. D'Amico EA, Villaça PR. Mieloma múltiplo e distúrbios da hemostasia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(2):92-7.
17. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9513):825-31.
18. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(9):906-17.
19. Elice F, Raimondi R, Tossetto A, et al. Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2006;81(6):426-31.
20. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112(8):3107-14.
21. Silva ROP, Brandão KMA, Pinto PVM, et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2009;31(1):63-8.
22. Hungria VTM, Maiolino A. Mieloma múltiplo: progressos e desafios. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(1):1-2.
23. Shaheen SP, Talwalkar SS, Medeiros LJ. Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update. *Adv Anat Pathol* 2008;15(4):196-210.
24. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21-33.
25. Hungria VT. South American Multiple Myeloma Study: Epidemiological and clinical characteristics of 751 patients. *Haematologica* 2005;a;90(Suppl 1):521.
26. Faria RMD, Oliveira JSR, Faria JR, et al. Prognostic value of clinical, laboratory and morphological characteristics in multiple myeloma. *Cancer Res Ther Cont* 1999;10(2):155-61.
27. Cançado RD. Mieloma múltiplo e anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(1):67-76.

Avaliação da atividade protetora gástrica do extrato de raspa de juá*

Assessment of gastric protective of rasp juá extract

Márcia Oliveira de Carvalho Romão¹, Ana Maria Duarte Dias Costa², Fábio de Souza Terra³, Marcelo Fabiano Gomes Boriollo⁴, Evelise Aline Soares⁵

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

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Avaliar a possível atividade gastroprotetora do extrato de raspa de juá (*Ziziphus joazeiro*) em relação ao estresse, ao uso de indometacina e etanol; verificar a acidez (pH) gástrica por meio da ligação pilórica (resíduo gástrico puro e com adição de água) e comparar as diferenças dos valores do pH em ambos os modelos.

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

dura de piloro (água; cimetidina e extrato de raspa de juá). Os dados foram analisados pelo programa *Grand Pad Prism 5* com aplicação de testes estatísticos.

RESULTADOS: O extrato de raspa de juá nas doses de 250, 1000 e 2000 mg/kg sugeriu proteção gástrica no estresse. No modelo de indução de úlcera gástrica por etanol, as doses de 250 e 2000 mg/kg apresentaram proteção gástrica. No grupo do extrato de raspa de juá e indometacina as doses de 250, 1000 e 2000 mg/kg também sugeriram 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 modelo aumenta o pH, comprovando assim que o modelo do resíduo gástrico puro é mais indicado.

CONCLUSÃO: Os dados obtidos no presente estudo mostraram que o extrato de raspa de juá apresentou provável proteção gástrica em determinadas doses.

Descritores: Cimetidina, Estresse, Indometacina, Proteção gástrica, Úlcera gástrica, *Ziziphus*.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: To evaluate the possible gastroprotective activity of the extract of scrapings juá (*Ziziphus joazeiro*) by stress, 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), *Rattus norvegicus albinus*, weighing 150-230 g were divided into 24 distinct groups, which received the following treatments: extract scrapings juá (250, 500 mg, 1000 and 2000 mg/kg), ethanol (0.5 mL), cimetidine (60 mg/kg), indomethacin (20 mg/kg), water (1 mL); ligation of pylorus (water, cimetidine and extract scrapings juá). The data were analyzed by Grand Pad Prism 5 with application of statistical tests.

RESULTS: The extract of scrapings juá at doses 250, 1000 and 2000 mg/kg suggested gastric protection in stress. In the model of gastric ulcer induced by ethanol, the dosages of 250 and 2000 mg/kg showed gastric protection. In the

1. Mestre em Saúde pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). Professora no Curso de Enfermagem da UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

2. Doutora em Farmacologia pela UNICAMP, Professora Titular do Curso de Medicina e Odontologia da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); Coordenadora do Mestrado em Saúde da UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

3. Mestre em Saúde pela UNIFENAS, Professor no Curso de Enfermagem e Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); Doutorando em Ciências pela Escola de Enfermagem em Ribeirão Preto da USP. Alfenas, MG, Brasil

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

5. Doutoranda e Mestre em Biologia Celular e Estrutural, área Anatomia, pela UNICAMP e Docente de Anatomia e Neuroanatomia na Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). Alfenas, MG, Brasil

Apresentado em 31 de março de 2010

Aceito para publicação em 27 de maio de 2010

Endereço para correspondência

Márcia Oliveira de Carvalho Romão

R. Benedito Tercetti, 10 – Jardim Tropical

37130-000 Alfenas, MG.

E-mail: dmrromao@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

group of extract scrapings juá and indomethacin dosages of 250, 1000 and 2000 mg/kg also suggested gastric protection. Regarding the pH, the gastric residue, occurred when pure, is more acidic than the model of the addition of water, meaning that this model increases the pH, thus proving that the model of pure gastric residue is indicated.

CONCLUSION: The data obtained in this study show that the extract of scrapings has juá likely gastric protection in certain doses.

Keywords: Cimetidine, Indomethacin, Gastric protection, Gastric ulcer, Stress.

INTRODUÇÃO

A utilização das plantas, como medicamento para o tratamento das doenças que acometem a espécie humana, remonta à idade antiga¹. Cerca de 60% a 75% dos medicamentos para tratamento do câncer e de doenças infecciosas que estão disponíveis no mercado, ou em fase clínica de desenvolvimento, são derivados de produtos naturais².

Entre os países da América Latina, somente o Brasil detém cerca de 20%-22% das plantas e micro-organismos do planeta. Foi revelado que em 2001, o comércio interno de medicamentos registrado no país atingiu a casa dos 10 bilhões de dólares, tendo sido considerado o sétimo mercado mundial em termos de vendas. Estes dados justificam o crescente interesse da indústria farmacêutica na produção de agentes terapêuticos de origem natural, inclusive em países de clima tropical, como o Brasil, que apresentam grande biodiversidade³.

O *Ziziphus joazeiro* é uma espécie florestal de grande importância socioeconômica para a Região Nordeste do Brasil e apresenta ampla utilização de todas as suas partes: o caule, a casca, a folha, o fruto e a raiz⁴. É uma planta resistente à seca, possui crescimento lento e pode viver até 100 anos. Utilizada popularmente para a limpeza dos dentes, gengivite, dores causadas pela extração dentária, queda de cabelo, asma, gripe, pneumonia, tuberculose, bronquite, constipação, inflamação de garganta, indigestão, problemas do estômago, escabiose, dermatite seborréica, problemas de pele, dor de cabeça, cicatrizante de feridas, todos os tipos de febres e expectorante^{5,6}.

As suas propriedades e ações são: analgésica, anti-inflamatória, antibacteriana, febrífuga e cicatrizante. Dentre os seus principais constituintes destacam-se os fenóis, taninos, alcaloides, triterpenos, quinonas, amfibina D e jujubogenina⁷. Diante do amplo uso popular desta planta, faz-se necessário um estudo mais aprofundado para que haja fundamentação científica, fortalecendo ainda mais o uso da substância. Serão usadas substâncias que causam lesão gástrica e outra que protege a mucosa gástrica.

Os riscos de lesões gástricas em pacientes que utilizam anti-inflamatórios não esteroides (AINES) convencionais são al-

tos, devido aos seus efeitos colaterais decorrentes da inibição da biossíntese de prostaglandinas gástricas, que funcionam como substâncias de proteção da mucosa⁸.

Após a ingestão, a maior parte do álcool é absorvida pelo intestino delgado (80%) e estômago (20%), e é rapidamente distribuído pelo corpo devido à sua alta solubilidade em água, se AINES quando combinados com álcool, podem aumentar os riscos para o sangramento gastrointestinal por lesões na mucosa gástrica e aumento no tempo de sangramento⁹.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a possível atividade gastroprotetora do extrato de raspa de juá (*Ziziphus joazeiro*) em relação ao estresse, ao uso de indometacina e do etanol; 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

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade José do Rosário Vellano de Alfenas – UNIFENAS (Protocolo nº 20A/2008), 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 a 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 animais em cada grupo, os quais receberam o extrato de raspa de juá (250, 500, 1000 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 doses do extrato de raspa de juá com etanol a 70% e indometacina; grupos submetidos à ligadura pilórica e administração de água, cimetidina, e as 4 doses de extrato de raspa de juá.

As lesões gástricas foram induzidas por etanol, segundo o modelo descrito por Robert e col.¹⁰ por indometacina, conforme relatado por Djahanguiri¹¹ e pelo estresse, descrito por Takagi e Okabe¹².

Para verificar a atividade protetora gástrica do extrato de raspa de juá, foi administrado por via oral (gavagem) nas doses de 250, 500, 1000 e 2000 mg/kg, após jejum de 12h e água *ad libitum*. Após uma hora do pré-tratamento, foi adminis-

trado etanol a 70% (0,5 mL/animal, por via oral). Seis horas depois da administração do etanol, os animais foram sacrificados na câmara de CO₂ 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 foi realizado nos outros grupos, administrando-se indometacina (20 mg/kg), também por gavagem.

As lesões gástricas por estresse foram induzidas seguindo-se o método, onde cada rato ficou imobilizado em 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 12h 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, em milímetros, 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, administrou-se água destilada (1 mL/animal) por sondagem orogástrica (SOG) nos animais controle. A cimetidina (60 mg/kg) e o extrato de raspa de juá nas concentrações de 250, 500, 1000 e 2000 mg/kg foram admi-

nistrados 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 Petri¹³.

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 pHmetro¹⁴.

Por fim, os dados foram analisados 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, referente ao efeito do extrato de raspa de juá sobre as lesões gástricas induzidas por estresse em ratos, que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados ($p < 0,0001$). O juá na dose de 500 mg apresentou o maior valor de média; 12,37 mm, tendo significância estatística com o controle (cimetidina) ($p < 0,05$). Enquanto o juá nas doses de 250, 1000 e 2000 mg apresentaram médias de 4,19 mm, 6,84 mm e 10,97 mm, respectivamente, havendo diferença estatisticamente significativa com controle (água) ($p < 0,05$). Dessa forma, acredita-se que o juá nas doses de 250, 1000 e 2000 mg apresenta provável efeito protetor sobre a mucosa gástrica.

Tabela 1 – Efeito do extrato de raspa de juá sobre as lesões gástricas induzidas por estresse em ratos

Grupos	Média ± DP	Estatística Descritiva*		
		Mediana	Mínimo	Máximo
Água	19,02 ± 17,68	16,94	2,86	132,80
Cimetidina	5,50 ± 5,85 **	3,63	0,44	26,86
Juá (250 mg)	4,19 ± 7,42 **	1,98	0,22	52,82
Juá (500 mg)	12,37 ± 29,49 ***	2,31	0,22	138,60
Juá (1000 mg)	6,84 ± 10,14 **	3,88	0,22	78,10
Juá (2000 mg)	10,97 ± 24,87 **	3,19	0,22	149,20

*Aplicação da ANOVA: valor- $p = < 0,0001$; **Comparação múltipla (teste de Tukey): $p < 0,05$ versus Controle (água); ***Comparação múltipla (teste de Tukey): $p < 0,05$ versus controle (cimetidina)

Nota: medida das úlceras em milímetros

Com referência ao efeito do extrato de raspa do juá sobre as lesões gástricas induzidas por etanol em ratos (Tabela 2), foi possível verificar que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados ($p < 0,0001$). O juá nas doses de 250 e 2000 mg apresentou os menores valores de média; 2,58 mm e 7,16 mm, respectivamente; enquanto os maiores valores de média foram encontrados no juá com doses de 500 mg (28,33) e 1000 mg (25,05).

Na comparação múltipla dos grupos estudados pode-se observar que o juá nas doses de 250 e 2000 mg apresentou significância estatística com o controle (etanol) ($p < 0,05$); enquanto o juá nas doses de 500 e 1000 mg apresentaram diferença estatisticamente significativa com controle (cimetidina + etanol) ($p < 0,05$). Dessa forma, acredita-se que o juá nas doses de 250 e 2000 mg apresentou provável efeito protetor sobre a mucosa gástrica, assim como foi encontrado no modelo induzido por estresse (Tabela 1).

Com relação ao efeito do extrato de raspa do juá sobre as lesões gástricas induzidas por indometacina em ratos, observou-se diferença estatisticamente entre os grupos avaliados ($p < 0,0001$) (Tabela 3). O juá nas doses de 250, 1000 e 2000 mg apresentou valor de média 9,25 mm, 9,26 mm e 9,19 mm, respectivamente.

Ao realizar a comparação múltipla entre os grupos, obser-

vou-se que o juá (250, 1000 e 2000 mg) apresentou diferença significativa com o controle (indometacina) ($p < 0,05$) e o juá nas doses de 500 mg apresentou diferença estatisticamente significativa com o grupo controle (cimetidina + indometacina) ($p < 0,05$). Assim, acredita-se que o juá nas doses de 250, 1000 e 2000 mg apresentou provável 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 extrato de raspa da casca de juá via IOG 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 ($p = 0,1170$ e $p = 0,0816$, respectivamente), assim como também 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 dois modelos (adição de água e resíduo gástrico puro) houve diferença estatisticamente significativa entre eles ($p = 0,0137$). 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). Outro dado que merece ser destacado é que dos quatro grupos

Tabela 2 – Efeito do extrato de raspa de juá 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
Juá 250 + Etanol	2,58 ± 2,98**	1,55	0,22	17,05
Juá 500 + Etanol	28,33 ± 57,46***	8,63	0,44	458,80
Juá 1000 + Etanol	25,05 ± 36,15***	8,47	0,22	227,30
Juá 2000 + Etanol	7,16 ± 10,98**	2,64	0,22	60,50

*Aplicação da ANOVA: valor- $p = < 0,0001$; **Comparação múltipla (teste de Tukey): $p < 0,05$ versus controle (etanol); ***Comparação múltipla (teste de Tukey): $p < 0,05$ versus controle (cimetidina + etanol); Pela comparação múltipla (teste de Tukey) não houve diferença estatisticamente significativa dos grupos com o controle água ($p > 0,05$)

Nota: medida das úlceras em milímetros

Tabela 3 - Efeito do extrato de raspa de juá sobre as lesões gástricas induzidas por indometacina em ratos.

Grupos	Estatística Descritiva*			
	Média ± DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Água	16,33 ± 16,91	10,18	0,66	139,40
Indometacina	25,47 ± 41,89	9,13	0,66	202,60
Cimetidina + Indometacina	9,53 ± 14,30**	13,20	1,67	132,80
Juá 250 + Indometacina	9,25 ± 15,81**	3,90	0,22	116,70
Juá 500 + Indometacina	17,64 ± 30,85***	7,04	0,66	230,70
Juá 1000 + Indometacina	9,26 ± 34,81**	2,09	0,22	297,00
Juá 2000 + Indometacina	9,19 ± 15,85**	4,18	0,22	105,90

*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 ($p > 0,05$)

Nota: medida das úlceras em milímetros

Tabela 4 – Efeitos do extrato de raspa de juá 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
Juá 250	1,82 ± 0,33	1,89	1,34	2,16	1,54 ± 0,50	1,80	0,67	1,87
Juá 500	0,91 ± 0,40	0,76	0,68	1,64	0,75 ± 0,43	0,58	0,52	1,55
Juá 1000	1,18 ± 0,70	0,82	0,72	2,20	0,76 ± 0,16	0,84	0,54	0,90
Juá 2000	1,27 ± 0,64	1,07	0,67	2,28	0,96 ± 0,51	0,66	0,57	1,56

*Aplicação do Kruskal-Wallis: valor-p = 0,1170; **Aplicação do Kruskal-Wallis: valor-p = 0,0816; ***Aplicação do Kruskal-Wallis: valor-p = 0,0137

Nota: comparação múltipla (teste de Dunn) = p > 0,05

tratados com juá, as doses de 250 e 2000 mg apresentaram os maiores valores de pH, tanto pelo modelo de adição de água quanto pelo resíduo gástrico puro (Tabela 4). Acredita-se, assim, que nessa dose ocorre maior proteção gástrica, como observado nas tabelas 1 a 3.

DISCUSSÃO

O estresse induz a peroxidação lipídica a partir do aumento dos níveis de peroxidase lipídica. A consequência desse processo é o aumento da geração de espécies livres de oxigênio reativo ocasionando, conseqüentemente, lesão oxidativa que é considerada fator comum na patogenia de diferentes modelos experimentais e clínicos de úlcera^{15,16}.

As propriedades antiulcerogênicas dessa espécie podem ser atribuídas aos flavonoides, uma vez que esse componente está presente no extrato de raspa de juá (*Ziziphus joazeiro*)^{17,18}.

Aguwa e Lawal¹⁹, Cotellet e col.²⁰ também observaram atividade antiulcerogênica de flavonoides, utilizando o modelo de estresse. Gonzalez e Di Stasi²¹ relataram que os flavonoides podem ser reconhecidos como compostos ativos contra lesões gástricas devido ao aumento de fatores de proteção ou atividade antioxidante.

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^{22,23}.

Para Mizui e Doteuchi²⁴ 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. Conforme Robert e col.¹⁰ 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.²⁵ 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 Wallace²⁶, os resultados indicaram 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.

Referente ao valor de pH ressalta-se que os dados encontrados no presente estudo vão ao encontro com o estudo de Costa²⁷, cujo objetivo foi avaliar a proteção gástrica do extrato hidroalcolólico de girassol, onde verificou que o modelo de adição de água também apresentou os maiores valores de pH nos grupos estudados, ao se comparar com o modelo de resíduo gástrico puro. Souza-Formigoni e col.²⁸, Antônio e Souza-Brito²⁹ avaliando o potencial antiulcerogênico da *M. ilicifolia* e da *M. aquifolium*, respectivamente, verificaram que as mesmas 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 Gonzalez e Di Stasi²¹ que concluíram que os flavonoides podem ser reconhecidos como compostos ativos contra lesões gástricas. Cabe mencionar que os autores utilizaram a técnica de remoção do estômago, com pequena incisão feita próximo ao piloro e o pH gástrico medido, usando indicador de pH.

Tariq e Al Moutaery³⁰ descreveram a ação protetora gástrica da

menadiona, composto presente na *Tabebuia avellanedae*. Esses autores verificaram que a administração de menadiona 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 extrato de raspa de juá apresenta provável proteção gástrica em determinadas doses (250, 1000 e 2000 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 interessante objeto de estudo, visando ao desenvolvimento de fitomedicamentos ou à busca de novas entidades químicas com ação antiulcerogênica.

REFERÊNCIAS

- Calixto JB. Medicamentos fitoterápicos. In: Yunes RA, Calixto JB, (editores). Plantas medicinais sob a ótica da química moderna. Chapecó: Argos; 2001. p. 297-315.
- Boldi AM. Libraries from natural products-like scaffolds. *Curr Opin Chem Biol* 2004;8(3):281-6.
- Calixto JB. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal view. *J. Ethnopharmacol* 2005;100(1-2):131-4.
- Kato ETM. Estudo farmacognóstico da droga e do extrato fluido da raspa de juá- *Zizyphus joazeiro Martius*. *Lecta USF*, 1996;14(1):9-27.
- de Albuquerque UP, Muniz de Medeiros P, de Almeida AL, et al. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach. *J Ethnopharmacol* 2007;114(3):325-54.
- Schühly W, Heilmann J, Calis I, et al. Novel triterpene saponins from *Zizyphus joazeiro*. *Helv Chim Acta* 2000;83(7):1509-16.
- Schühly W, Heilmann J, Calis I, et al. New triterpenoids with antibacterial activity from *Zizyphus joazeiro*. *Planta Med* 1999;65(8):740-3.
- Kummer CL, Coelho TC. Cyclooxygenase-2 inhibitors nonsteroid anti-inflammatory drugs: current issues. *Rev Bras Anestesiologia* 2002;52(4):498-512.
- Weineck J. *Biologia do esporte*. São Paulo: Manole; 2000. p. 45-50.
- 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.
- Djahanguiri B. The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1969;4(3):265-7.
- Takagi K, Okabe S. The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Jpn J Pharmacol* 1968;18:9-18.
- Shay H, Komarov SA, Fels SE, et al. Simple method for the uniform production of gastric ulceration in rat. *Gastroenterology* 1945;5(3):43-61.
- Miller TA. Mechanism of stress-related mucosal damage. *Am J Med* 1987;83(6A):8-14.
- Goel RK, Bhattacharya SK. Gastroduodenal mucosal defense and mucosal protective agents. *Indian J Exp Biol* 1991;29(8):701-14.
- 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.
- Thakur RS, Jain MP, Hruban L, et al. Terephthalic acid and its methyl esters from *Zizyphus sativa*. *Planta Med* 1975;28(2):172-3.
- Leite JP, Rastrelli L, Romussi G, et al. Isolation and HPLC quantitative analysis of flavonoid glycosides from Brazilian beverages (*Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium*). *J Agric Food Chem* 2001;49(8):3796-801.
- Aguwa CN, Lawal AM. Pharmacological studies on the active principles of *Calliandra portoricensis* leaf extracts. *J Ethnopharmacol* 1988;22(1):63-71.
- Cotelle N, Bernier JL, Henichart JP, et al. Scavenger and antioxidant properties of ten synthetic flavones. *Free Rad Biol Med* 1992;12(3):211-9.
- Gonzalez FG, Di Stasi LC. Anti-ulcerogenic and analgesic activities of the leaves of *Wilbrandia ebracteata* in mice. *Phyto-medicine* 2002;9(2):125-34.
- 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.
- 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.
- Mizui T, Doteuchi M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesion in rats. *Jpn J Pharmacol* 1983;33(5):939-45.
- 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.
- 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(Suppl 1):19S-23S.
- Costa JAO. Avaliação da atividade protetora gástrica do extrato hidroalcoólico da semente de girassol (*Helianthus annuus* Linné). [dissertação de Mestrado]. Universidade José do Rosário Vellano; 2009.
- 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.
- Antônio 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(6):215-28.
- Tariq M, Al Moutaery A. Menadione protects gastric mucosa against ethanol-induced ulcers. *Exp Toxicol Pathol* 2005;56(6):393-9.

Rumo ao Consenso Internacional de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência 2010 da Aliança Internacional dos Comitês de Ressuscitação*

The 2010 Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations – International Liaison Committee on Resuscitation

Sergio Timerman, Maria Margarita Castro Gonzalez, José Antônio Franchini Ramires, Ana Paula Quilici, Renato Delascio Lopes, Antonio Carlos Lopes

*Recebido da Associação Brasileira de Urgência e Emergência (ABRAMURGEM). São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) foi formada em 1992 para fornecer um fórum de articulação entre as organizações de ressuscitação principal no mundo inteiro. As organizações criam de diretrizes de ressuscitação. Atualmente, é composto por representantes do ILCOR: *American Heart Association* (AHA); Conselho Europeu de Ressuscitação (ERC); *Heart Stroke Foundation of Canada* (HSFC); Conselho de Ressuscitação da Austrália e Nova Zelândia (ANZCOR); Conselhos e Ressuscitação da África do Sul (RCSA); *Inter American Heart Foundation* (IAHF); *Resuscitation Council of Asia* (RCA). Os objetivos do ILCOR são proporcionar um fórum de discussão e de coordenação de todos os aspectos da ressuscitação cardiopulmonar no mundo inteiro; promover a investigação científica em áreas de reanimação, onde há falta de dados ou, quando há controvérsia; divulgar informações sobre a formação e a educação em ressuscitação; criar um mecanismo para recolher, analisar e compartilhamento de dados científicos internacionais de ressuscitação; produzir declarações sobre temas específicos relacionados à ressuscitação que reflitam um consenso internacional.

CONTEÚDO: O ILCOR se reúne duas vezes por ano geralmente alternando entre um local nos Estados Unidos e um espaço no resto do mundo. Em colaboração com a AHA, o ILCOR produziu as primeiras Diretrizes Internacionais de RCP em 2000, um consenso internacional sobre RCP e ECC Ciência com Recomendações de Tratamento em 2005. Mais uma vez, em colaboração com a AHA, o ILCOR está coordenando uma revisão baseada em evidências da ciência de reanimação, que culminará com um consenso 2010.

CONCLUSÃO: Os trabalhos da reunião, a ser publicado em outubro de 2010, irá fornecer o material para as organizações regionais de reanimação, como a ERC, a escrever suas diretrizes de ressuscitação.

Descritores: Emergências cardiovasculares, Parada cardíaca, Ressuscitação, Sobrevivência.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) was formed in 1992 to provide a forum for Liaison between principal resuscitation organizations worldwide. Although the criteria for participation were not closely defined, member organizations were expected to have an accepted remit for creating resuscitation guidelines, preferably for more than one country, and to be multidisciplinary in membership. At present, ILCOR comprises representatives of American Heart Association (AHA); European Resuscitation Council (ERC); Heart and Stroke Foundation of Canada (HSFC); Australian and New Zealand Committee on Resuscitation (ANZCOR); Resuscitation Councils of Southern Africa (RCSA); Inter American Heart Foundation (IAHF); Resuscitation Council of Asia (RCA: current members Japan, Korea, Singapore, Taiwan). The objectives of the ILCOR are to: Provide a forum for discussion and for coordination of all aspects

Comitê Científico da Associação Brasileira de Urgência e Emergência (ABRAMURGEM). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 10 de abril de 2010

Aceito para publicação em 31 de maio de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Sergio Timerman

Rua Pará, 270/13

01243-020 São Paulo, SP

E-mail: timerman@cardiol.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

of cardiopulmonary and cerebral resuscitation worldwide. Foster scientific research in areas of resuscitation where there is a lack of data or where there is controversy. Disseminate information on training and education in resuscitation. Provide a mechanism for collecting, reviewing and sharing international scientific data on resuscitation. Produce statements on specific issues related to resuscitation that reflect international consensus.

CONTENTS: ILCOR meets twice each year usually alternating between a venue in the United States and a venue elsewhere in the world. In collaboration with the AHA, ILCOR produced the first International CPR Guidelines in 2000 and an International Consensus on CPR and ECC Science with Treatment Recommendations in 2005. In collaboration with the AHA, ILCOR is now coordinating an evidence-based review of resuscitation science, which will culminate in a Consensus 2010, to be published in October 2010.

CONCLUSÃO: Will provide the material for regional resuscitation organizations, such as the ERC, to write their resuscitation guidelines.

Keywords: Cardiac arrest, Emergency cardiovascular care, Resuscitation, Survival.

INTRODUÇÃO

A *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) [Aliança Internacional dos Comitês de Ressuscitação] foi formada em 1992, com o intuito de promover um fórum entre as principais organizações de ressuscitação de todo o mundo. Ainda que os critérios para a participação não tivessem sido rigorosamente definidos, esperava-se que as organizações-membro tivessem participação ativa na criação das diretrizes de ressuscitação cardiopulmonar (RCP), preferivelmente que servissem para mais de um país, e que fossem multidisciplinares. No momento, o ILCOR compreende representantes da *American Heart Association* (AHA), *European Resuscitation Council* (ERC), *Heart and Stroke Foundation of Canada* (HSFC), *Australian and New Zealand Committee on Resuscitation*, *Resuscitation Councils of Southern Africa* (RCSA) e *Inter American Heart Foundation* (IAHF). Recentemente foi incorporado o *Comitê Asiático de Ressuscitação* (ARC). Os objetivos/missão do ILCOR são:

Fornecer um mecanismo pelo qual a ciência internacional, o conhecimento relevante para a RCP e atendimento de emergência cardiovascular (ECC) é identificado e analisado;

Promover um fórum para discussão e coordenação mundial de todos os aspectos da RCP e cerebral, acidente vascular encefálico e síndromes coronarianas agudas (SCA);

Periodicamente desenvolver e publicar um consenso sobre

a ciência da ressuscitação;

Quando possível, publicar recomendações do tratamento aplicável a todas as organizações-membros. Esse mecanismo de consenso pode ser utilizado pelas organizações-membro para fornecer orientações consistentes sobre ressuscitação;

Incentivar a coordenação de desenvolvimento de orientação e publicação de suas organizações-membros;

Embora o foco principal seja a avaliação da ciência da RCP e ECC, o ILCOR abordará também a eficácia da educação e treinamento, e abordagens para a organização e execução do atendimento de emergência cardiovascular;

Criação de pesquisas científicas nas áreas da ressuscitação em que haja falta de dados ou existam controvérsias;

Promover a disseminação de informações para o treinamento e a educação em ressuscitação;

Fornecer um mecanismo para coletar, revisar e compartilhar dados científicos internacionais de ressuscitação;

Fazer que as declarações fossem adequadas em temas específicos relacionados à ressuscitação, de modo que reflitam um consenso internacional.

O ILCOR se reúne duas vezes por ano, alternando, geralmente, entre um local nos Estados Unidos e um local em alguma outra parte do mundo. Em colaboração com a AHA, o ILCOR produziu as primeiras Diretrizes Internacionais de RCP em 2000 e 2005. De novo o ILCOR promoveu uma ampla revisão com base em evidências científicas, que culminou com o Consenso Internacional de Ciência em RCP e Atendimento em Emergências Cardiovasculares com Recomendações de Tratamento na Conferência de 30 janeiro a 6 de fevereiro de 2010 (Figura 1). Os procedimentos dessa reunião forneceram o material para as organizações de consensos regionais escreverem suas diretrizes de ressuscitação.

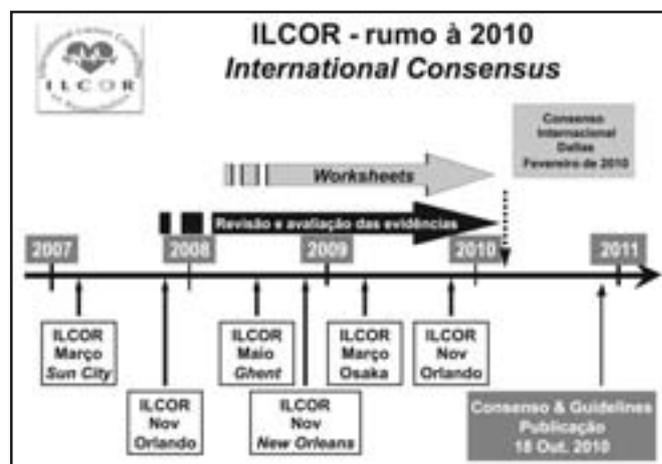


Figura 1 – Linha do tempo

A criação do ILCOR estabeleceu uma oportunidade única para a colaboração mundial nas diretrizes de ressuscitação e treinamento nos últimos 20 anos.

HISTÓRIA DO ILCOR

1990 - Em junho, representantes da *American Heart Association* (AHA), da *European Resuscitation Council* (ERC), da *Heart and Stroke Foundation of Canada* (HSFC) e da *Australian Resuscitation Council* (ARC) participaram de uma reunião, organizada pela *Laerdal Foundation*, no mosteiro de Utstein, na remota ilha Mosteroy, Noruega. O propósito dessa reunião era discutir os problemas de nomenclatura na ressuscitação e a falta de padronização de linguagem nos relatórios relativos à parada cardíaca em adultos em ambiente extra-hospitalar. Esse foi o primeiro empreendimento colaborativo importante envolvendo os Conselhos de Ressuscitação existentes em todo o mundo. Uma reunião seguinte aconteceu em dezembro de 1990, em Surrey, Inglaterra, onde foi tomada a decisão de se adotar o termo “Utstein-style” [“modelo de Utstein”] para uniformizar os relatórios de dados de paradas cardíacas fora do hospital¹. A partir desse marco que foi a reunião no mosteiro de Utstein, foram publicadas muitas declarações adicionais ao consenso das declarações internacionais “Utstein-style”, incluindo relatório uniforme de suporte avançado de vida para neonatos² e pediatria³, pesquisa laboratorial em RCP⁴, ressuscitação intra-hospitalar⁵ e registros de RCP⁶.

1992 - A Quinta Conferência de Ressuscitação Cardiopulmonar (RCP) e Atendimento em Emergências Cardiovasculares [*Fifth National Conference on Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiac Care (ECC)*] foram realizados em Dallas, Texas, Estados Unidos, em fevereiro de 1992. Graças à generosidade da AHA, mais de 25% dos delegados vieram de fora dos Estados Unidos, representando mais de 25 países e 53 organizações internacionais. Foi uma oportunidade ideal para a discussão de temas internacionais, galgada na cooperação já alcançada na primeira reunião de Utstein. A Conferência enfocou três temas: 1) a necessidade de apoio internacional para os países desenvolverem um Atendimento em Emergências Cardiovasculares efetivo; 2) a criação de uma infraestrutura permanente para cooperação internacional; 3) a necessidade de diretrizes internacionais comuns e de uma conferência internacional de RCP e Atendimento em Emergências Cardiovasculares. Um Painel de Discussão sobre RCP e Atendimento em Emergências Cardiovasculares, co-presidida por Richard Cummins e Douglas Chamberlain incluiu palestrantes dos Estados Unidos, Canadá, Europa, Austrália e África do Sul. Seu relatório final declarou: A Conferência recomendou que a maioria das organizações existentes com uma responsabilidade de diretrizes em RCP e Atendimento em Emergências Cardiovasculares deveriam procurar sincronizar sua revisão das diretrizes, com o objetivo de publicar atualizações no mesmo ano. Com tal programação, as organizações pode-

riam criar grupos de trabalho internacionais formando um quadro com os principais especialistas de todo o mundo em suas respectivas áreas de atuação. Esses grupos poderiam oferecer revisões da literatura internacional e, baseados no compartilhamento científico e experiências, fariam sugestões para as modificações nas diretrizes. As modificações propostas, com o suporte científico que as gerou, seriam oferecidas como evidências para a maioria das organizações internacionais para suas próprias reuniões e deliberações: à AHA, *Canadian Heart and Stroke Foundation*, *European Resuscitation Council*, às associações ou sociedades na América Latina, Austrália, África e Ásia, para todos os países ou organizações multinacionais que quisessem participar. As modificações propostas seriam examinadas por estas organizações. Se a ciência fosse incontestável, é provável que as modificações fossem adotadas com ou sem alterações, levando em consideração necessidades e realidades locais.

Tal plano, para uma cooperação internacional teria grandes vantagens nas disposições existentes: 1) os maiores especialistas teriam uma comunicação e cooperação proveitosa; 2) a orientação para as diretrizes provavelmente teriam menos interferência do hábito, tradição ou a pressão do dia a dia; 3) as diretrizes geradas desta maneira seriam amplamente aceitas dentro das organizações existentes; 4) provavelmente seria alcançada uma maior similaridade (ou mesmo identidade) das diretrizes sem o receio que um grupo fosse subvertido por outro; 5) existiria o potencial para eventuais diretrizes universais e 6) as organizações existentes não sentiriam risco para sua independência ou autonomia.

O evento “Resuscitation 92”, ocorrido em Brighton, Inglaterra, em novembro de 1992, foi a primeira conferência internacional realizada pelo grupo europeu. Ao final da conferência, representantes das organizações produtoras das diretrizes, *European Resuscitation Council (ERC)*, *American Heart Association (AHA)*, *Heart and Stroke Foundation of Canada*, *Australian Resuscitation Council* e *Resuscitation Council of Southern Africa*, realizaram a primeira reunião do ILCOR (*International Liaison Committee*). Presidida por Douglas Chamberlain, a reunião propôs que deveria haver cooperação internacional contínua por meio de um comitê de ligação permanente, compreendendo organizações ativas, bem estabelecidas, que no momento estivessem fazendo diretrizes e que fossem de maneira gerais naturalmente multinacionais ou multidisciplinares.

1993 - O *Update in Sudden Cardiac Death Congress* [Congresso de “Atualização na Morte Súbita Cardíaca”] [em Viena, Áustria, em março de 1993, o recém-formado ILCOR realizou sua segunda reunião, na qual foi adotada uma Declaração de Missão formal:

Para fazer um mecanismo de consenso pelo qual a ciência internacional e o conhecimento relevante de cuidados de

emergência cardíaca possam ser identificados e revisados. Esse mecanismo de consenso será usado para elaborar diretrizes internacionais consistentes no atendimento em emergências cardiovasculares para Suporte Básico de Vida (SBV) [BLS], Suporte de Vida em Pediatria (SVP) [PALS] e Suporte Avançado de Vida (SAV) [ACLS]. Apesar de o foco principal ser nas diretrizes de tratamento, o comitê dirigente dará ênfase também à efetividade da educação e a abordagens de treinamento e tópicos relacionados com a organização e a implementação do Atendimento em Emergências Cardiovasculares. O Comitê também estimulará a coordenação de datas para o desenvolvimento das diretrizes e de conferências por vários conselhos nacionais de ressuscitação. Estas diretrizes internacionais visam uma comunidade apoiada na ciência para BLS, ACLS e PALS.

Concordou-se que, sempre que possível, as reuniões seriam junto a eventos internacionais de ressuscitação, sendo maior o custo/efetividade, e dando oportunidade para que líderes no campo da ressuscitação pudessem encontrar e compartilhar informações e perícia em bases regulares, com ampla audiência multinacional e multidisciplinar. Na terceira reunião, co-presidida por Douglas Chamberlain e Richard Cummins, foram formados Grupos de Trabalhos formais de BLS, ACLS e PALS, com a tarefa de rever dados científicos nas suas respectivas áreas de atuação.

1994 - Quando o ERC publicou suas diretrizes de ressuscitação, o presidente, Peter Baskett, relatou que “O ERC não trabalhou isoladamente e que foi agradável a cooperação cordial e produtiva com o Comitê de Cuidados na Emergência Cardíaca da AHA, Conselho de Ressuscitação Australiano, *Heart and Stroke Foundation of Canada*, Conselho de Ressuscitação da África do Sul e muitos Conselhos de Ressuscitação e autoridades da Europa. Nossa meta no futuro é colaborar com nossos colegas para fazer diretrizes que tenham uma aceitação mundial. Há um Comitê de Aliança Internacional ativo buscando, no momento, atingir esta meta de forma que possamos entrar no Século 21 com unanimidade”.

1995 - Foi considerada uma proposta de John Kattwinkel, da *American Academy of Pediatrics*, de formar um Subgrupo de Pediatria Neonatal no Grupo de Trabalho de Pediatria. Houve consenso nas diretrizes recomendadas para revisão, relatórios e condução de pesquisa em ressuscitação no hospital⁵. Um representante fez uma observação que mostrou o espírito triunfante da cooperação: “Em sete reuniões do *International Liaison Committee*, o Comitê nunca precisou pedir um voto em nenhuma questão”.

1996 - Por sugestão de Walter Kloeck, da África do Sul, o nome *International Liaison Committee on Resuscitation*

(ILCOR) foi aprovado formalmente, em maio de 1996. Foi um jogo de palavras intencional, relacionado ao desenvolvimento de diretrizes para tratamento para um *coração doente* – “*ill cor*”! Determinou-se a necessidade significativa de se fazer uma “Declaração Consultiva” e cada Grupo de Trabalho foi incumbido de apresentar consensos das declarações atualizados.

1997 - Em 1997, o *Consejo Latino-Americano de Resuscitación* (CLAR), representando os países da América Latina, tornou-se oficialmente a sétima organização-membro do ILCOR. A Declaração Consultiva do ILCOR em Suporte Básico de Vida para um só socorrista⁷, um algoritmo universal de ALS⁸, Desfibrilação Precoce⁹, Suporte de Vida em Pediatria¹⁰ e Situações Especiais de Ressuscitação¹¹ foram publicadas mundialmente.

1998 - O Conselho de Ressuscitação Neozelandês e o Conselho de Ressuscitação Australiano se uniram para formar uma entidade de ressuscitação multinacional. Petter Steen, do ERC, foi indicado para co-presidente do ILCOR, junto com Richard Cummins, após a saída do presidente-fundador Douglas Chamberlain. Decidiu-se que o desenvolvimento das diretrizes tentaria mudar da opinião de especialistas e discussões de consenso para um processo muito mais explícito, baseado em evidências e no uso de “níveis de evidência” e “classes de recomendações”.

1999 - Representantes da China, de Taiwan, da Tailândia, do Japão e da Malásia foram recebidos nas reuniões do ILCOR como observadores. Determinou-se que a secretaria administrativa do ILCOR seria exercida pelo Comitê de Ressuscitação da Austrália e Nova Zelândia (ANZCOR). O ILCOR publicou uma Declaração de Ressuscitação para Neonatos², e decidiu que haveria uma Conferência de Avaliação de Evidências precedendo a Conferência “Guidelines 2000” (Diretrizes 2000) em Dallas, em Setembro de 1999.

2000 - A Conferência das Diretrizes 2000, realizada em Dallas em fevereiro de 2000, foi a primeira conferência internacional organizada especificamente para fazer as diretrizes internacionais de ressuscitação¹². Bill Montgomery, da AHA, foi eleito co-presidente do ILCOR, ao lado de Petter Steen, do ERC.

2001 - O primeiro simpósio de Educação em Ressuscitação do ILCOR aconteceu no Mosteiro de Utstein (Figura 2), em junho de 2001¹³, com o apoio da Laerdal Foundation. Nessa reunião, foi minutada uma Constituição formal para o ILCOR.



Figura 2 – Ilustração histórica na Abadia de Utstein em Stavanger, na Noruega, onde foi escrito o estilo Utstein do ILCOR.

2002 - ILCOR organizou uma reunião em Melbourne, Austrália, para atualizar e simplificar as tabelas de Utstein para relatórios de paradas cardíacas fora e dentro de hospitais, e para desenvolver recomendações para registros de ressuscitação. Jerry Nolan, do ERC, foi eleito co-presidente do ILCOR, com Bill Montgomery da AHA. Concordou-se que o ILCOR seria um grupo consultivo para o Grupo *Cochrane Heart*, e Ian Jacobs foi indicado como coordenador oficial. Foram criadas uma Força-Tarefa Neonatal e uma Força-Tarefa Interdisciplinar, para temas como epidemiologia, educação e ética na ressuscitação.

2003 - ILCOR publicou a Declaração Consultiva para Uniformização de Transmissão de Dados de Afogamento¹⁴, Hipotermia Terapêutica depois de Parada Cardíaca¹⁵, e o uso de DEA em crianças¹⁶. A Fundação Interamericana do Coração *The Inter-American Heart Foundation (IAHF)* através de seu Presidente Sergio Timerman, transformou o CLAR em conselho científico e tornou-se a organização-membro oficial representando os países das Américas Central e do Sul. Começou um planejamento intenso para o Consenso da Ciência de Ressuscitação 2005 em uma reunião do ILCOR no Brasil, em Pernambuco (Cabo de Santo Agostinho) de 18 a 23 de setembro, presidida pelo Dr. Sergio Timerman.

2004 - Tabelas atualizadas do “Utstein-style” para pesquisas de ressuscitação, que foram criadas primeiramente por representantes de Conselhos de Ressuscitação Internacionais em 1990, foram publicadas sob a égide do ILCOR⁶. Foi aprovado e adotado um logo oficial do ILCOR (Figura 3), e foram feitos planejamentos para que o ILCOR fosse formalmente incorporado como Associação Não-Lucrativa. Os preparativos continuaram nas reuniões em Dallas e Bu-

dapeste para a publicação, em 2005, de consenso científico de ressuscitação atualizado, usando ferramentas sistemáticas dedicadas à avaliação de evidências.



Figura 3 – Logotipo oficial do ILCOR

2005 - A Conferência do Consenso Internacional 2005 de Atendimento em Emergências Cardiovasculares e RCP com Recomendações de Tratamento (CoSTR), organizada pela AHA, representam a maior revisão científica da ressuscitação já realizada e envolveu o mais alto grau de cooperação internacional que o ILCOR jamais viu.

2006 - O Consenso é um *continuum* e a partir de 2006 iniciaram-se as reuniões (duas anuais) que visa o Consenso 2010. Em 2006 celebrou-se a publicação e a disseminação do Consenso 2005 (nos Estados Unidos e Stavanger na Noruega).

2007 - Reunião de dois dias na África do Sul, em SUNCITY, composta por apresentações e discussões já relacionadas com o consenso de 2010, sobre a revisão da ciência. Foi acordado que um formato similar ao utilizado em 2005 seria seguido, ou seja, uma avaliação internacional da ciência da ressuscitação seguido pela publicação de orientações específicas do Conselho. A conferência de consenso foi decidida que teria lugar em Dallas em 2010 e que David Zideman e Bob Hickey os co-presidentes da Conferência. Jack Billi e Michael Shuster são os co-presidentes para os conflitos de interesse. As forças-tarefa foram estabelecidas; cada uma coordenada por dois co-presidentes:

- Suporte avançado de vida;
- Suporte básico de vida;
- Suporte de vida em pediatria; recém-nascidos;
- Educação e desenvolvimento, e cursos;
- Síndromes coronárias agudas;
- Primeiros socorros.

A segunda reunião do ILCOR em 2007 foi realizada em Orlando 01-02 novembro. A maior parte da reunião foi retomada com o planejamento para o processo de Consenso de 2010. Um sistema para classificar o nível de evidência

foi apresentado por Peter Morley: espera-se que este seja mais simples e claro de ser utilizado do que a versão 2005.

2008 - As reuniões em 2008 ocorreram na Bélgica em Ghent de 25 a 26 de maio e em Nova Orleans de 6 a 7 de novembro. Na época foi discutida e aprovada por unanimidade a proposta de um sinal universal (Figura 4)¹⁷ indicando a presença de um Desfibrilador Externo Automático (DEA). O sinal foi elaborado em conformidade com a norma ISO 7010 para a sinalização de segurança e forma. Cores e existentes símbolos estão em conformidade com a norma ISO 3864-3. O sinal destina-se a indicar a presença de um DEA, a localização de uma DEA em uma sala, um recipiente com um DEA para uso público ou para indicar a direção para mover-se e para alcançar o DEA, etc. Com isso deve facilitar a identificação rápida em locais públicos local para uso imediato em uma vítima de parada cardíaca. O termo desfibrilador ou equivalente não é incentivada. É intenção do ILCOR que este sinal seja adotado mundialmente pelos conselhos nacionais que formam cada membro de conselho ILCOR. O sinal também deve ser adotado por todos os fabricantes de DEA. Organizações e governos devem encorajar a utilização do sinal universal DEA.



Figura 4 – Logotipo do desfibrilador externo automático (DEA) universal

2009 - Em Osaka, no Japão, em março de 2009 e Chicago em Novembro de 2009, o ILCOR realizou a maioria do trabalho de finalização e preparação da conferência de consenso em 2010.

2010 - A Conferência de Consenso foi realizada em Dallas, Texas 01-4 fevereiro de 2010 contou com a presença de 320 participantes de 31 países, 46% dos participantes eram provenientes de fora dos Estados Unidos. A conferência composta de uma combinação de sessões plenárias, nas quais foram discutidos temas controversos, e sessões de *breakout* força tarefa, na qual planilhas (revisões sistemáticas) foram apresentadas e debatidas. Foi alcançado um acordo sobre as declarações da ciência e, se possível, as recomendações de tratamento foram formula-

das. O Consenso de 2010, CPR e Ciência ECC com Recomendações de Tratamento (CoSTR), serão publicados *online* no *Resuscitation* e *Circulation* em 18 de outubro de 2010. O Conselho Europeu de Ressuscitação (ERC), *American Heart Association* (AHA), irão publicar no mesmo dia as suas diretrizes. A ABRAMURGEM e Sociedade Brasileira de Cardiologia vão publicar entre outubro e novembro as diretrizes brasileiras.

O CONSENSO

A meta de toda organização de ressuscitação e especialistas em ressuscitação é prevenir a morte cardiovascular prematura. Quando ocorre uma parada cardíaca ou alguma emergência que ponha a vida em risco, uma resposta rápida e hábil pode fazer a diferença entre vida e morte e entre a sobrevivência intacta e as sequelas. Este documento resume as evidências atuais para o reconhecimento e resposta aos eventos que colocam a vida em risco, particularmente morte súbita em vítimas de qualquer idade. A ampla série e número de tópicos revisados e as inevitáveis limitações do espaço do jornal requerem a concisão das declarações da ciência e, onde as recomendações são apropriadas, brevidade na recomendação do tratamento. Esta não é uma revisão abrangente em todos os aspectos da Medicina da ressuscitação; alguns tópicos foram omitidos caso não houvesse evidência ou nenhuma nova informação.

Processo de avaliação de evidências

Para começar o processo de avaliação de evidência atual, os representantes do ILCOR estabeleceram forças-tarefas: suporte básico de vida, suporte avançado de vida, síndromes coronarianas agudas, suporte de vida em pediatria, suporte de vida neonatal, educação e treinamento, primeiros socorros e uma força-tarefa interdisciplinar para a consideração de tópicos sobrepostos, tais como os temas de educação. Cada força-tarefa identificou tópicos que precisavam de avaliação de evidências e indicou especialistas internacionais para revisá-los. Para assegurar uma abordagem consistente e profunda, foi criada uma planilha com orientações passo a passo para ajudar os especialistas a documentar suas revisões de literatura, estudos de avaliação, determinar níveis de evidências e desenvolver as recomendações de tratamento. Quando possível dois especialistas revisores foram recrutados para ficarem incumbidos da avaliação independente para cada tópico. Além disso, dois especialistas em avaliação de evidências revisaram todas as planilhas e ajudaram os revisores assegurando que essas tivessem consistentemente um alto padrão. Isso foi descrito em detalhes em um editorial anexo¹⁸.

Um total de 320 especialistas completou as planilhas e em

dezembro de 2009, foi disponibilizada na internet, no portal <http://www.ilcor.org>, a revisão de evidências e partes do resumo das planilhas de avaliação de evidências, com a declaração de conflito de interesse do autor das planilhas. Propaganda em jornais e endereços eletrônicos convidou para comentários públicos. Às pessoas que mandaram comentários foi solicitado que indicassem seus potenciais conflitos de interesse. Esses comentários foram enviados ao presidente da força-tarefa do ILCOR apropriada e ao autor da planilha para consideração.

Para dar a mais ampla disseminação das revisões científicas realizadas para a Conferência do Consenso 2010, as planilhas preparadas para a conferência estiveram junto com a versão eletrônica deste documento. Todos os participantes da Conferência do Consenso 2010 receberam uma cópia das planilhas em dispositivo eletrônico (pendrive). O acesso à internet estava disponível a todos os participantes durante a Conferência para facilitar a verificação da literatura em tempo real. Em plenário, simultaneamente, os revisores especialistas apresentaram cada tópico. Apresentadores e participantes então debatiam as evidências, conclusões e esboço do resumo das declarações. Todos os dias os tópicos mais controversos do dia anterior, como identificado pelos presidentes de cada força-tarefa, foram apresentados e debatidos em uma ou mais sessões adicionais. As forças-tarefas do ILCOR se reuniam diariamente durante a conferência para discutir e debater as recomendações dos especialistas e fazerem declarações provisórias do consenso científico. Cada declaração científica resumia a interpretação do especialista de todos os dados relevantes de um tópico específico. Foram adicionados esboços de recomendações de tratamento se fosse alcançado um consenso. A redação final da declaração científica e das recomendações de tratamento foi completada após revisão posterior pelas organizações-membro do ILCOR e o quadro editorial internacional. Esse formato assegura que o documento final representa um processo de consenso verdadeiramente internacional.

No momento de submissão, esse documento representou o estado de arte científico da medicina de RCP e ECC. Vários artigos que foram aceitos para publicação em revistas médicas antes da Conferência do Consenso 2010, mas não foram publicados, circularam com a permissão de editores de jornais de relevância, para as forças-tarefas do ILCOR e contribuíram para as declarações do consenso.

Esse manuscrito foi aprovado por último por todas as organizações-membro do ILCOR e por um quadro editorial internacional. O documento será publicado simultaneamente nas revistas *Circulation* e *Resuscitation*.

Gerenciamento do conflito de interesses

As principais autoridades do mundo em ressuscitação

científica fizeram seus trabalhos se responsabilizando e publicando pesquisas e o respectivo trabalho de estudo (exemplo: apresentação de resumos de pesquisas e participação em conferências científicas). Este trabalho cria potencialmente conflitos de interesse financeiros e intelectuais (COI) para o especialista^{19,20}. Subsídios e outros apoios para pesquisa científica, taxa dos palestrantes e honorários podem criar conflitos de interesse financeiros. Conflitos de interesse não financeiros incluem apoio em espécie, colaboração intelectual ou investimento intelectual em idéias próprias e agendas de pesquisa de longo prazo, nas quais os pesquisadores tenham investido um período de tempo significativo. Uma política forte de conflitos de interesse foi desenvolvida para assegurar uma revelação total de conflitos de interesse potenciais e proteger a objetividade e credibilidade da avaliação de evidências e do processo desenvolvimento do processo de consenso. Representantes de fabricantes e da indústria não participaram dessa conferência. Foi solicitado a todos os 380 participantes que preenchessem os formulários para que seus potenciais conflitos de interesse fossem documentados. Participantes não incluídos nas condições citadas tiveram seus formulários preenchidos com a AHA.

Do consenso científico às diretrizes²¹

As organizações-membro do ILCOR (Figura 5) irão, subsequentemente, publicar diretrizes de ressuscitação que estejam cientificamente coerentes com a ciência deste documento, mas também serão levadas em conta as diferenças geográficas, econômicas e sistemáticas na prática e disponibilidade de equipamentos médicos e agentes. Todas as organizações-membro do ILCOR esforçam-se para minimizar as diferenças internacionais na prática da ressuscitação e otimizar a efetividade dos métodos de instrução, ensinando socorros e treinando redes.



Figura 5 – Membros atuais do ILCOR

As recomendações da Conferência do Consenso 2010 confirmarão a segurança e efetividade das abordagens atuais, reconhecerão outras abordagens como ineficientes e apresentam novos tratamentos resultantes da avaliação baseada em evidências. *Recomendações de tratamento novas e revisadas não significam que o cuidado clínico que envolve o uso das diretrizes anteriores seja inseguro ou ineficiente.* Os cientistas do ILCOR e organizações-membro consideram que essas novas recomendações sejam mais eficientes e as intervenções mais fáceis de serem aprendidas do que o baseado no conhecimento atual, pesquisas e experiências. Também foram consideradas implicações para educação e retenção quando do desenvolvimento das recomendações de tratamento finais.

A doença isquêmica do coração é a principal causa de morte no mundo²². A morte súbita é responsável por mais de 60% das 335 mil mortes anuais estimadas doenças coronarianas, nos Estados Unidos^{23,24}. No Brasil, o número estimado é de 212 mil mortes anuais. A principal causa de morte súbita são problemas cardiovasculares. Por meio de análises estatísticas foi possível fazer uma estimativa dos casos em 2010²⁴. A maior parte das vítimas morre fora do hospital sem receber as intervenções descritas nesta publicação. As ações que aumentam as chances de sobrevivência das vítimas de morte súbita são chamadas de Corrente de Sobrevivência do adulto. Os elos da Corrente de Sobrevivência (Figura 6) são o reconhecimento imediato da emergência e ativação dos serviços médicos de emergência (SME), RCP imediata, desfibrilação imediata e suporte avançado de vida imediato. Os elos na corrente de sobrevivência no lactente e crianças são a prevenção das condições que levam à parada cardiorrespiratória, RCP imediata, ativação dos sistemas de emergências imediata e suporte avançado de vida imediato (Figura 7).



Figura 6 - Corrente de sobrevivência (adulto)



Figura 7 - Corrente de sobrevivência (pediátrico)

O determinante mais importante da sobrevivência de uma morte súbita é a presença de um socorrista leigo treinado

que esteja pronto, disposto, capaz e equipado para agir. Embora algumas técnicas de suporte avançado de vida melhorem a sobrevivência²⁵, essas melhoras geralmente são menos significantes do que o aumento das taxas de sobrevivência registradas em programas de RCP e desfibrilação externa automática na comunidade^{26,27}. Dessa maneira, nosso maior desafio está na educação de socorristas leigos. Precisamos aumentar a efetividade e eficiência da instrução, melhorar a habilidade de retenção e diminuir as barreiras para a ação tanto de provedores de suporte básico quanto de suporte avançado de vida²⁸⁻³⁰.

Perspectivas futuras

A ciência da ressuscitação está se desenvolvendo rapidamente. Não seria do interesse dos pacientes se nós tivéssemos que esperar cinco anos ou mais para informar aos profissionais de saúde os avanços nesse campo. Os membros do ILCOR continuarão a rever novas ciências e, quando necessário, publicar declarações consultivas provisórias para atualizar as diretrizes de tratamento de forma que os médicos possam praticar sempre com o “estado da arte”. As brechas existentes no nosso conhecimento somente serão fechadas com a continuidade de pesquisas de alta qualidade em todas as facetas da RCP³¹.

2010 - CELEBRANDO O CINQUENTENÁRIO DA RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR NO BRASIL E NO MUNDO (Figura 8)³²

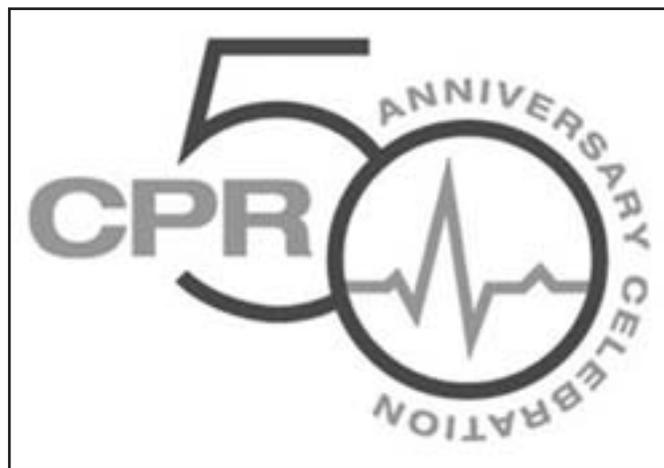


Figura 8 - Cinquentenário da ressuscitação cardiopulmonar no Brasil e no Mundo

Em 1960 um grupo de pioneiros estudiosos da ressuscitação, combinou a respiração boca a boca com compressões torácicas para criar a ressuscitação cardiopulmonar (RCP), a ação de salvamento que hoje chamamos de “RCP”.

Esta ação, quando fornecido imediatamente após uma parada cardíaca súbita, pode duplicar - até mesmo triplicar - chance de uma vítima de sobrevivência.

REFERÊNCIAS

1. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991;84(2):960-75.
2. Kattwinkel J, Niermeyer S, Nadkarni V, et al. Resuscitation of the newly born infant: an advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 1999;40(2):71-88.
3. Zaritsky A, Nadkarni V, Hazinski MF, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of pediatric advanced life support: the Pediatric Utstein Style. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Academy of Pediatrics, the American Heart Association, and the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 1995;30(2):95-115.
4. Idris AH, Becker LB, Ornato JP, et al. Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a Task Force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. *Resuscitation* 1996;33(1):69-84.
5. Cummins RO, Chamberlain D, Hazinski MF, et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation: the in-hospital 'Utstein style'. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Australian Resuscitation Council, and the Resuscitation Councils of Southern Africa. *Resuscitation* 1997;34(2):151-83.
6. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, et al. International Liaison Committee on Resuscitation. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. A statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). *Resuscitation* 2004;63(3):233-49.
7. Handley AJ, Becker LB, Allen M, et al. Single-rescuer adult basic life support: an advisory statement from the Basic Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 1997;95(8):2174-9.
8. Kloeck W, Cummins RO, Chamberlain D, et al. The universal advanced life support algorithm: an advisory statement from the Advanced Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 1997;95(8):2180-2.
9. Bossaert L, Callanan V, Cummins RO. Early defibrillation. An advisory statement by the Advanced Life Support Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 1997;34(2):113-4.
10. Nadkarni V, Hazinski MF, Zideman D, et al. Pediatric resuscitation: an advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 1997;95(8):2185-95.
11. Kloeck W, Cummins RO, Chamberlain D, et al. Special resuscitation situations: an advisory statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 1997;95(8):2196-210.
12. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care-an international consensus on science. The American Heart association in collaboration with the international Liaison Committee on resuscitation. *Circulation* 2000; 46(1):1-446.
13. Chamberlain DA, Hazinski MF. European Resuscitation Council; American Heart Association; Heart and Stroke Foundation of Canada; Resuscitation Council of Southern Africa; Australia and New Zealand Resuscitation Council; Consejo Latino-Americano de Resusucitacion. Education in resuscitation: an ILCOR symposium: Utstein Abbey: Stavanger, Norway: June 22-24, 2001. *Circulation* 2003;108(20):2575-94.
14. Idris AH, Berg RA, Bierens J, et al; American Heart Association. Recommended guidelines for uniform reporting of data from drowning: the "Utstein style". *Circulation* 2003;108(20):2565-74.
15. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, et al. Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003;57(3):231-5.
16. Samson RA, Berg RA, Bingham R, et al. Use of automated external defibrillators for children: an update: an advisory statement from the pediatric advanced life support task force, International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2003;107(25):3250-5.
17. Koster R. ILCOR AED sign statement. <https://www.erc.edu/index.php/newsItem/en/nid=204/>, 2008.
18. Morley PT, Zaritsky A. The evidence evaluation process for the 2005 International Consensus Conference on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2005;67(2-3):167-70.
19. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;358(9285):854-6.
20. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002;287(5):612-7.
21. Billi JE, Eigel B, Montgomery WH, et al. Management of conflict of interest issues in the activities of the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee, 2000-2005. *Circulation* 2005;112(24 Suppl):IV204-5.
22. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight re-

- gions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9061):1269-76.
23. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104(18):2158-63.
 24. Ministério da Saúde. www.saude.gov.br, 2010.
 25. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. *N Engl J Med* 2002;346(8):549-56.
 26. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Effect of bystander cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Resuscitation* 2000;47(1):59-70.
 27. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, et al. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000;343(17):1206-9.
 28. Chamberlain DA, Hazinski MF. European Resuscitation Council; American Heart Association; Heart and Stroke Foundation of Canada; Resuscitation Council of Southern Africa; Australia and New Zealand Resuscitation Council; Consejo Latino-Americano de Resusucitacion. Education in resuscitation: an ILCOR symposium: Utstein Abbey: Stavanger, Norway: June 22-24, 2001. *Circulation* 2003;108(20):2575-94.
 29. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, et al; International Liaison Committee on Resuscitation. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. A statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). *Resuscitation* 2004;63(3):233-49.
 30. Timmerman S, Gonzalez MM, Mesquita ET, et al. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Roll in guidelines 2005-2010 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(5):e201-8.
 31. Gazmuri R, et al. Scientific Knowledge Gaps and Clinical Research Priorities for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Identified During the 2005 International Consensus Conference on ECC and CPR Science With Treatment Recommendations. **Circulation. 2007;116:2501-2512.**
 32. American Heart Association. **Celebrate the 50th Anniversary of CPR!** <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3011764>, 2010.

Fármacos que induzem glaucoma agudo*

Drugs induced acute glaucoma

Enéias Bezerra Gouveia¹, Gedeão Bezerra Gouveia², César Augusto de Azevedo Bozutti Martinez³

*Recebido do Hospital da Polícia Militar de São Paulo, São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Vários fármacos, sejam de uso tópico ou sistêmico, tem a capacidade de elevar a pressão intraocular, desencadeando uma crise aguda de ângulo fechado, tais como agentes adrenérgicos, colinérgicos e anticolinérgicos, antidepressivos e ansiolíticos, derivados da sulfa e anticoagulantes. O objetivo deste estudo foi rever os principais grupos farmacológicos descritos.

CONTEÚDO: A maioria destes eventos envolve o bloqueio pupilar em indivíduos que são predispostos (hipermetropes, cristalino espesso, ângulo iridocorneano estreito) quando a pupila é dilatada, como efeito colateral destas medicações. Foram consultados os bancos de dados da Pubmed (Medline), LILACS e a Biblioteca do Centro de Estudos de Oftalmologia.

CONCLUSÃO: Deste modo o médico que prescreve, bem como o oftalmologista que vai tratar o paciente deve estar ciente dos potenciais riscos no desencadeamento do fechamento agudo do ângulo.

Descritores: Efeitos adversos, Fármacos, Glaucoma agudo de ângulo fechado, Pressão intraocular.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Several drugs for topic or systemic usage have the capacity of elevating the intraocular pressure, initiating an acute closed angle crisis, such as, adrenergic, anticholinergic and cholinergic, antidepressant and antianxiety, sulfa-based, and anti-coagulant agents. The present paper proposes a revision in the main pharmacological groups above mentioned.

CONTENTS: Most of these events involving pupillary block occurs in predisposed individuals (hypermetropia, thick lens, narrow iridocorneal angles) when the pupil is dilated due collateral effect of the above medicines. The authors have used the databases of the PubMed (Med-Line), LILACS and Library of the Center of Studies of Ophthalmology for their research.

CONCLUSION: Therefore the doctor that prescribes, as well as the ophthalmologist treating the patient should be aware of the potential risks of the above medication in initiating the acute angle closure.

Keywords: Acute angle closure glaucoma, Adverse effects, Drugs, Intraocular pressure.

INTRODUÇÃO

O aumento da incidência das doenças iatrogênicas é um fato real e tem-se verificado um interesse crescente pelo assunto na literatura. O médico pode provocar uma iatrogenia por um ato realizado precisamente correto ou não, mal indicado ou desnecessário. A introdução e a remoção constante de produtos farmacêuticos no mercado exigem do médico uma atualização permanente, muitas vezes dependendo de informação veiculada pelos fabricantes. Muitos setores da sociedade vinculada à saúde, em particular, as indústrias farmacêuticas procuram induzir o médico e o paciente a utilizar determinados produtos e atos médicos, não dando a atenção devida aos riscos existentes¹.

O glaucoma é a designação genérica de um grupo de doenças que atingem o nervo óptico e envolvem a perda de células ganglionares da retina em um padrão característico de neuropatia óptica. A pressão intraocular (PIO) elevada

1. Oftalmologista do Serviço de Oftalmologia do Hospital São Joaquim da Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

2. Farmacêutico pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, Brasil.

3. Oftalmologista pelo Serviço de Oftalmologia do Hospital Ana Costa, Santos, SP, Brasil

Apresentado em 11 de dezembro de 2009

Aceito para publicação em 23 de março de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Enéias Bezerra Gouveia

Rua Cubatão, 1111/21 – Vila Mariana

04013-044 São Paulo, SP.

E-mail: ewazowzky@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de glaucoma. Olho esquemático identifica as estruturas oculares para facilitar o entendimento da doença (Figura 1).

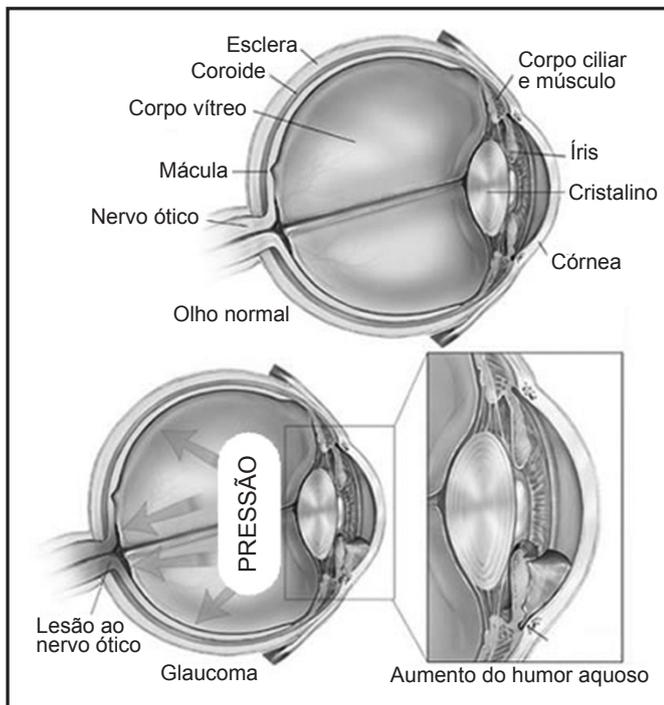


Figura 1 – Olho esquemático

Fonte: Acervo da Sociedade Brasileira de Glaucoma

Vários fármacos podem causar elevação da PIO, quer no glaucoma de ângulo aberto prejudicando o seu controle, ou iniciar uma crise aguda de ângulo fechado por bloqueio pupilar e fechamento do seio cameralar. Estima-se que pelo menos um terço dos casos de glaucoma agudo de ângulo fechado (GAAF) decorre da automedicação².

O GAAF ocorre em olhos predispostos, com câmara anterior rasa, cristalino globoso de ângulo estreito, hipermetropes, nanofthalmos (olhos essencialmente pequenos), história familiar positiva para ângulo fechado, sexo feminino, idoso, uso de fármacos com efeitos adrenérgico α_1 (α_1) ou anticolinérgico que apresentam efeito mi-driático³. Outros medicamentos, por sua vez, podem desencadear GAAF por ocasionar efusão ciliaroidal como os derivados da sulfa e anticoagulantes^{4,5}.

O GAAF pode manifestar-se sob diferentes formas clínicas: aguda, intermitente e crônica. A forma aguda apresenta-se de modo abrupto e pode acarretar graves repercussões na saúde ocular em curto período de evolução, daí sua relevância por poder induzir um glaucoma de ângulo fechado intermitente, ou exacerbar um glaucoma crônico de ângulo fechado. Atualmente emprega-se o termo crise aguda de ângulo fechado (CAAF) substituindo o antigo glaucoma agudo primário (GAP), quando

não se observa lesões glaucomatosas no nervo óptico antes do ataque, portanto a importância da análise comparativa gonioscópica entre o olho com GAP e o olho contralateral⁶. Serão usados ambos os termos neste estudo. Clinicamente estes pacientes devido à rápida elevação da PIO podem ter uma disfunção temporária das células endoteliais da córnea, resultando em edema de córnea, com diminuição da acuidade visual, halos visuais, dor intensa, injeção conjuntival, fotofobia, lacrimejamento excessivo e edema palpebral. Podem ainda apresentar ansiedade, fadiga e respostas vasovagais como bradicardia e sudorese¹⁻³.

Cada vez mais os médicos são cobrados quanto ao domínio e segurança da prescrição de medicamentos, conhecendo bem seus efeitos adversos para evitar as iatrogenias. O objetivo deste estudo foi rever os principais grupos farmacológicos adrenérgicos, anticolinérgicos, colinérgicos e anticoagulantes. Devido sua fisiopatologia específica optou-se por não incluir o corticosteroide. Este estudo foi baseado em parte nas publicações em estudos científicos oftalmológicos e não oftalmológicos indexadas no banco de dados da Pubmed (Medline) e LILACS. A biblioteca do Centro de Estudos de Oftalmologia pertencente à Universidade Federal de São Paulo (Oftalmologia) foi à fonte de literatura dos livros de Farmacologia e Oftalmologia. Foram abordados os estudos mais recentes (estudos de revisão, relatos de casos, realizados em humanos, sem restrição por sexo ou idade, publicado em português, espanhol, inglês e francês). A pesquisa incluía várias combinações de termos como glaucoma, glaucoma de ângulo fechado, fármacos que induzem glaucoma, toxicidade ocular, olhos, efeitos colaterais, efeitos adversos, medicação e tratamento.

ASPECTOS CLÍNICOS E FARMACOLÓGICOS NAS IATROGENIAS OCULARES

O rico suprimento sanguíneo e a pequena massa relativa dos olhos, os tornam suscetíveis a fármacos que induzem efeitos adversos, sendo particularmente importante no desencadeamento de crise glaucomatosa. As moléculas dos fármacos de administração sistêmica podem depositar-se seletivamente no tecido ocular como a conjuntiva, córnea, cristalino e retina⁷.

A maioria dos efeitos adversos induzido por medicação sistêmica é reversível, se detectado precocemente, contudo pode progredir e causar lesão ocular irreversível, até mesmo com comprometimento da função visual.

Há diversas formas de administração, incluindo tópica, oral, parenteral, periocular e intraocular (intracameral e vítrea). É essencial que os clínicos ao encaminhar o paciente para o oftalmologista, tentem estabelecer se o qua-

dro ocular coincide com o início da terapia, com a mudança da dose ou do tipo da medicação empregada, além da possibilidade de elevação da PIO ao longo do uso da medicação⁷.

Certos fatores aumentam a probabilidade de reação ocular, tais como: longo período de uso das medicações, dose, idade do paciente, principalmente em adultos e idosos, que podem ter diminuição na eficiência de metabolismo e excreção dos fármacos pelo fígado e rim.

Serão abordados alguns conceitos para facilitar o entendimento do presente estudo. O sistema nervoso autônomo (SNA) é o principal implicado na interação de fármacos com a fisiopatologia ocular do glaucoma. O SNA divide-se em sistema nervoso simpático e parassimpático, que são constituídos basicamente por uma via motora com dois neurônios, sendo um pré-ganglionar (cujo corpo se encontra no sistema nervoso central), e outro pós-ganglionar (cujo corpo se encontra em gânglios autonômicos). As características anatômicas e funcionais das duas divisões devem tornar clara a existência de diferenças entre os sistema nervoso simpático e parassimpático. No sistema simpático, logo depois que o nervo espinhal deixa o canal espinhal, as fibras pré-ganglionares abandonam o nervo e passam para um dos gânglios da cadeia simpática onde fará sinapse com um neurônio pós-ganglionar. No sistema parassimpático, na maioria das vezes, as fibras pré-ganglionares normalmente seguem, sem interrupção, até o órgão que será controlado fazendo então sinapse com os neurônios pós-ganglionares. Normalmente as fibras nervosas dos sistemas simpáticos e parassimpáticos secretam principalmente dois principais neurotransmissores: noradrenalina ou acetilcolina. As fibras que secretam noradrenalina ativam receptores adrenérgicos e as que secretam acetilcolina ativam receptores colinérgicos. Ao contrário do que se pode imaginar, não existe uma regra muito precisa de qual das duas substâncias determinado sistema emprega, no entanto pode-se fazer algumas generalizações para melhor compreensão. Pode-se inferir que todos os neurônios pré-ganglionares, sejam eles simpáticos ou parassimpáticos, são colinérgicos. Consequentemente, ao se aplicar acetilcolina nos gânglios, os neurônios pós-ganglionares de ambos os sistemas serão ativados. Em relação aos neurônios pós-ganglionares do sistema simpático, em sua maioria, liberam noradrenalina que excita algumas células, mas inibe outras⁷.

O olho recebe inervação simpática através das fibras pós-ganglionares do gânglio cervical superior e as fibras parassimpáticas pós-ganglionares são provenientes do gânglio ciliar⁷.

Os receptores adrenérgicos mais importantes são os α -adrenérgicos (α_1 e α_2) e β -adrenérgicos (β_1 , β_2 e β_3). Os α

receptores são excitatórios e os β em geral são inibitórios^{7,8}. O estímulo de receptores α -adrenérgicos levaria a vasoconstrição, facilitaria o escoamento do humor aquoso e midríase. Por sua vez o estímulo de receptores β -adrenérgicos provocaria taquicardia, relaxamento muscular, vasodilatação, bronquiodilatação, inibição de peristalse e redução da produção do humor aquoso².

Os fármacos adrenérgicos podem ser α e/ou β -adrenérgicos. Podem ter um efeito estimulante direto ou indireto. Efeito direto quando estimulam diretamente o receptor (α ou β), os efeitos indiretos quando atuam, ou por inibição da enzima inativadora do mediador, ou por aumento da produção da noradrenalina^{7,8}.

Os fármacos simpaticolíticos são bloqueadores dos receptores α_1 ou β e acarretam predomínio do efeito parassimpático, podendo ser considerados como parassimpaticomiméticos^{7,8}.

Os fármacos simpaticomiméticos geralmente reduzem a pressão intraocular por diminuição da produção do humor aquoso e pelo aumento do seu escoamento, principalmente em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, porém em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, pode aumentar a PIO ao desencadear uma crise de glaucoma agudo, devido ao efeito α -adrenérgico, que provoca midríase pela estimulação do músculo dilatador da pupila^{7,8}.

O mediador químico das fibras pós-ganglionares do SNA parassimpático é a acetilcolina, que é inativada na fenda sináptica pela acetilcolinesterase. Tradicionalmente, é aceito que seu receptor é de efeito muscarínico (o receptor de acetilcolina nas fibras pré-ganglionares, tanto para o sistema nervoso simpático como parassimpático, tem efeito nicotínico). O estímulo do receptor muscarínico ocular produz miose, aumento do escoamento do aquoso e contração do músculo ciliar^{7,8}.

Os fármacos parassimpaticomiméticos podem ter efeito estimulante direto ou indireto nas sinapses pós-ganglionares do sistema parassimpático. As consideradas de efeito direto estimulam o receptor colinérgico e o indireto acentua a ação da acetilcolina pela inibição da acetilcolinesterase^{7,8}.

Os fármacos anticolinérgicos ou parassimpaticolíticos atuam bloqueando o receptor muscarínico para acetilcolina. Bloqueiam a atividade parassimpática periférica, causando paralisia do músculo esfíncter da pupila e do músculo ciliar, levando a midríase e a cicloplegia. Acarretam um predomínio do efeito simpático, podendo ser consideradas simpaticomiméticas. O efeito midriático pode levar a um bloqueio angular em olhos predispostos, isto é, em pacientes com câmara rasa, com olhos pequenos e hipermetrópicos³.

A inervação das estruturas intraoculares e suas respectivas ações estão resumidas no quadro 1.

Quadro 1 - Resposta do olho ao sistema nervoso autônomo (Damasceno e Resende)²

	Inervação Adrenérgica	Inervação Colinérgica	Receptores	Ações
Íris				
Esfíncter pupilar	Ausente	Presente	Muscarínico α_1	Contração
Dilatador pupilar	Ausente	Ausente		Dilatação
Corpo ciliar				
Músculo ciliar	Presente	Presente	β Muscarínico	Relaxamento contração
Humor aquoso				
Produção	Presente	Presente	α	Redução
	Presente	Presente	β	Aumento
Escoamento	Presente	Presente	Muscarínico	Aumento
	Presente	Presente	β	Aumento

α -alfa; β -beta.

AGENTES ADRENÉRGICOS

Os agentes α -adrenérgicos causam midríase que podem precipitar uma crise aguda de glaucoma de ângulo fechado em indivíduos predispostos que apresentam câmara anterior rasa e seio camerular estreito.

Fenilefrina de uso tópico é comumente usada para induzir dilatação pupilar na realização de fundoscopia, resultando em GAP em aproximadamente 0,03% dos pacientes não selecionados⁹. Apraclonidina (Iodipina[®], entre outras) é um α_2 -adrenérgico que tem menor efeito α_1 , causando menor midríase¹⁰.

Casos de crise aguda de ângulo fechado têm sido relatados em pacientes após a administração de efedrina para resfriado, anestesia cirúrgica, ou epinefrina (adrenalina) usado em tratamento de choque anafilático e taquicardia ventricular. O uso de efedrina e nafazolina nasal no tratamento de epistaxe produzem GAP, podendo até ser bilateral¹¹. Acredita-se que o mecanismo envolvido seja por um refluxo através do ducto nasolacrimal ipsilateral do que pela absorção através da mucosa nasal¹².

Alguns fármacos anestésicos, como a succinilcolina (Taqicurim[®], entre outros), cetamina (Ketalar[®], entre outros) e o hidrato de cloral causam aumento da PIO devido à elevação do tônus da musculatura extraocular, também está implicada o estresse psicológico que resulta em produção endógena de catecolaminas e outros hormônios que podem contribuir para dilatação pupilar e precipitar uma CAAF². Os anti-hipertensivos como a clonidina (Catapress[®], entre outros) e α -metildopa (Aldomet[®], entre outros) são fármacos α -adrenérgicos de ação central, pode levar a midríase, sendo necessária prudência no seu uso em pacientes com ângulo estreito⁸.

Inalação com agentes β -adrenérgicos (salbutamol, albuterol, terbutalina) são usados para broncodilatação em pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Elas podem elevar a PIO e induzir a fechamento angular transitório, que é exacerbado pela dilatação pupilar causada pelo efeito inibitório parassimpaticomimético

do brometo de ipratrópio (usada geralmente associada ao salbutamol). Podem ser absorvidas através da córnea e da conjuntiva depois de escapar da máscara facial, além disso, o salbutamol pode também apresentar absorção sistêmica¹³. O mecanismo de aumento da PIO envolvido neste grupo é por dilatação da pupila que bloqueia a passagem do humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior do olho. Conseqüentemente, a periferia da íris é empurrada em direção e contra a malha trabecular, a qual obstrui a drenagem do humor aquoso, este mecanismo é denominado como bloqueio pupilar. Esta forma de GAP é provavelmente a forma mais frequente em pacientes com ângulo estreito/câmara anterior rasa pré-existente; no entanto o salbutamol é ainda capaz de aumentar a produção do humor aquoso, porém o mecanismo envolvido é desconhecido¹³.

AGENTES COLINÉRGICOS

A pilocarpina é um agente colinérgico usado em algumas formas de glaucoma por causar miose e aumentar a drenagem do humor aquoso através do trabeculado, no entanto paradoxalmente pode induzir GAP devido à anteriorização do diafragma iridocristaliniano, resultando em fechamento angular completo¹⁴, sendo capaz ainda de diminuir a drenagem pela via uveoescleral, que pode ser um agravante para pacientes com diminuição pré-existente da drenagem pela via trabecular¹⁰.

Os olhos com fragilidade zonular ou síndrome exfoliativa tem maior propensão de desenvolver fechamento angular induzido por miose¹⁵.

Acetilcolina e carbachol são medicações tópicas usada para constrição pupilar em cirurgia intraocular, principalmente na extração da catarata. Eles podem induzir o bloqueio pupilar em pacientes suscetíveis¹⁴.

AGENTES ANTICOLINÉRGICOS

Estes fármacos atuam bloqueando os receptores muscarínicos do sistema nervoso parassimpático. Nos olhos, seu

principal efeito é provocar midríase e cicloplegia por atuar paralisando a ação do músculo esfíncter da pupila e haver predomínio da ação simpática com relaxamento do músculo ciliar².

Tropicamida é um anticolinérgico de curta ação, comumente usado para produzir dilatação pupilar para exame de fundoscopia. Atropina, homartropina e ciclopentolato são usadas para relaxar o músculo ciliar e dilatar a pupila, têm ação anticolinérgica de longa duração e mais frequentemente induz CAAF¹⁵.

A atropina também é usada no tratamento da bradicardia¹⁶ tendo sido observados casos de CAAF no pós-operatório de pacientes predispostos.

O fosfato de disopirâmida (Dicorantil®, entre outros) é um agente anticolinérgico usado para supressão e prevenção de arritmias cardíacas. Nos olhos predispostos ao glaucoma agudo, por bloqueio pupilar e íris com configuração em *plateau* podem desencadear crise aguda pela midríase induzida, enquanto nos olhos com ângulo aberto, apesar da possibilidade de elevar a PIO, não desencadeiam crise aguda².

O brometo de ipratrópio (Atrovent®, entre outros) é um agente anticolinérgico, geralmente prescrito em DPOC aguda e crise asmática, que induz midríase; seu mecanismo de ação em nível ocular é por deposição sobre a superfície conjuntival e corneana durante a nebulização, frequentemente por uma máscara de inalação mal ajustada. Acredita-se que a absorção sistêmica na árvore traqueobrônquica é desprezível¹⁷. Quinze por cento dos pacientes com ângulo estreito pré-existente que receberam inalação com estes fármacos manifestaram GAP transitório¹⁸. Pacientes com bronquite crônica e ângulo estreito pré-existente que receberam nebulização com salbutamol/ipratrópio tiveram aumento da PIO; 50% deles manifestaram GAP transitório¹⁸. Os antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos são conhecidos pelos importantes efeitos anticolinérgicos, resultante em midríase¹⁹. Os tricíclicos mais prescritos são amitriptilina (Tryptanol®, entre outros), imipramina (Tofranil®, Madalen®, entre outros), nortriptilina (Pamelor®, entre outros) e protriptilina (Vivactil®, entre outros). Como principais representantes dos tetracíclicos têm-se: maprotilina (Ludomil®, entre outros), mianserina (Tolvon®, entre outros), mirtazapina (Remeron®, Zispin®, Avanza®, Norset®, entre outros). Estão frequentemente associados à crise de GAP em olhos predispostos^{16,21}, já os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) têm pouco efeito anticolinérgico ou midriático para precipitar o fechamento angular, quando comparados aos antidepressivos tricíclicos. No entanto, muitos relatos clínicos associado à paroxetina (Aropax®, Oxetine®, entre outros)²⁰, venlafaxina (Venlift®, entre outros)²¹, fluvoxamina (Luvox®, Dumyrox®, entre outros)²², citalopram (Denil®, entre outros)²³ e escitalopram (Lexapro®, entre outros)²⁴ já foram registrados, o que tem

fortalecido a necessidade de avaliação prévia pelo oftalmologista antes do início do tratamento com ISRS. A fraca ação anticolinérgica e adrenérgica junto ao efeito midriático decorrentes da elevação do nível da serotonina são os possíveis mecanismos determinantes no CAAF, bem como a efusão supraciliar²⁴.

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) são antidepressivos com fraca ação anticolinérgica, porém potencializam a ação anticolinérgica de outros fármacos como os fenotiazídicos [Clorpromazina (Amplictil®, Clorpromazina®, entre outros), tioridazina (Merelil®, entre outros)], os antidepressivos tricíclicos descritos, os fármacos antiparkinsonianos [Biperideno (Akineton®, entre outros), benzhexol (Artane®, entre outros)] e os agentes simpaticomiméticos (anfetaminas e efedrinas). Seus principais representantes são sulfato de fenezina (Nardil®, entre outros), hidrocloreto de pargilina (Eutonyl®, entre outros) e sulfato de trianilcipromina (Parnate®, entre outros)^{7,25}.

Os antagonistas dos receptores H₁ são usados no tratamento de doenças alérgicas, tais como bromfeniramina, clorfeniramina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, dimetindena, feniramina, triplolidina, já os antagonistas dos receptores H₂ [ranitidina (Antak®, entre outros), cimetidina (Tagamet®, entre outros)] são prescritos no tratamento de refluxo gastrintestinal e úlcera duodenal. Ambos têm fraca ação anticolinérgica, que pode induzir midríase e causar CAAF em olhos predispostos¹⁴.

FÁRMACOS DERIVADOS DA SULFA

Alguns fármacos derivados da sulfa podem estar associados com GAP como acetazolamina (Diamox®, entre outros)¹⁵, usado na Oftalmologia para reduzir a PIO, hidroclorotiazida (Clorana®, entre outros)²⁶, diurético e agente hipotensor, e cotrimazol (sulfametoxazol-trimeptropin - Bactrin®, entre outros)¹⁵, antibiótico usado no tratamento da infecção do trato urinário. Outras por sua vez, também estão implicadas na miopização aguda, tendo sido relatados casos com tetraciclina (Tetrex®, entre outros), quinina (Quinino®, entre outros), proclorperazina (Compazine®, entre outros), prometazina (Fenergan®, entre outros), hidralazina (Apre-solina®, entre outros) e hexametônio (Vegolysen®, entre outros).

Acredita-se que ocorra uma reação alérgica ao componente sulfa destes fármacos induzindo a edema do corpo ciliar e relaxamento das zônulas do cristalino que resultam no aumento do diâmetro ântero-posterior do cristalino e miopia. O corpo ciliar, cristalino e íris são deslocados anteriormente causando estreitamento da câmara anterior, aumentando a suscetibilidade de GAP. O descolamento de coroide e sua efusão supraciliar são possíveis fatores envolvidos neste mecanismo^{27,28}.

O topiramato (Topamax®, Amato®, entre outros) é um antiepiléptico relativamente novo, monossacarídeo sulfamato substituído, também usado na cefaleia do tipo migrânea, depressão e dor neuropática. Atuam diminuindo a frequência da reativação dos canais de sódio, potencialização da atividade do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA) e inibição do neurotransmissor excitatório glutamato²⁹. Já foram publicados 114 casos implicando efeitos colaterais ocular, incluindo CAAF, miopia transitória e efusão uveal²⁹. Oitenta e cinco por cento dos casos ocorrem nas três primeiras semanas de tratamento com topiramato²⁹. Embora existam controvérsias a respeito do mecanismo causador do glaucoma agudo e da miopia, acredita-se que a efusão uveal favoreça o relaxamento da zônula, causando deslocamento anterior do diafragma iridocristaliniano. Como consequência, ocorreria miopização e redução da profundidade da câmara anterior^{27,28}. Uma reação de hipersensibilidade tem sido questionada e sugerida que o fármaco induza aumento nos níveis de prostaglandinas, contribuindo para o edema do corpo ciliar. Para o controle da PIO deve-se suspender a medicação (topiramato) e tratar com antiglaucomatosos tópicos, a pressão deve retornar ao normal em horas a dias sem necessitar de iridectomia²⁹.

OUTROS FÁRMACOS/DROGAS

Os narcóticos como dietilamida do ácido lisérgico (LSD), psilocibina, psilocina, dimetiltryptamina, mescalina e feiciclida (“Angel dust”), estimulam o efeito simpático central acarretando midríase que pode provocar bloqueio pupilar e taquicardia².

A cocaína tem efeito estimulante adrenérgico indireto, pois ela não tem atividade simpaticomimética intrínseca. A sua atividade simpaticomimética é devida ao bloqueio da recaptção da noradrenalina pelo axônio terminal na fenda sináptica, podendo desencadear midríase e glaucoma agudo².

Trittibach, Frueh e Goldblum³⁰ registraram um caso de GAP bilateral e recorrente em paciente que consumia metilendioximetanfetamina (Ecstasy) associado aos derivados da anfetamina sintética e *Cannabis sativa* (Maconha). O *ecstasy* libera os neurotransmissores (serotonina, noradrenalina e dopamina) e inibe a recaptção da serotonina nos intervalos das sinapses. Isto induziria a midríase e GAP em pessoas predispostas.

Yalvac, Tamcelik e Duman³¹ documentaram dois casos de GAP em usuários de latanoprost (Xalatan®), especula-se que o seu uso tenha induzido um edema no músculo ciliar, empurrando o diafragma iridocristaliniano anterior e iniciando a crise de glaucoma agudo.

A toxina botulínica A (Botox®, Dysport®, entre outros)³² é uma proteína neurotóxica purificada empregada no tratamento temporário de casos específicos de estrabismo, blefaroespasmos essenciais, retrações palpebrais em oftalmopatia tireoidiana e várias outras doenças neuromusculares da cabeça e do pescoço¹. Seu efeito colateral pressórico tem sido descrito com crises glaucomatosas, após infiltração e dilatação pupilar em pacientes suscetíveis e sugere estar relacionado com ação do fármaco sobre o gânglio ciliar. Esta complicação embora rara deva ser considerada em pacientes predispostos que se submeteram à este procedimento.

É raro uma crise aguda de ângulo fechado causada por hemorragia vítrea, coroidal ou sub-retiniana após o uso de anticoagulantes. Os fatores de riscos são: superdose com anticoagulantes, degeneração macular relacionada à idade e nanofthalmo. Tanto a heparina e a heparina de baixo peso molecular (Enoxaparina®, Warfarina®, entre outros)^{4,33} tem sido causadores de GAP, decorrente da efusão uveal. A conduta nestes casos deve ser a descontinuação do fármaco. Geralmente é necessária uma drenagem da efusão coroidal ou hemorragia, uma vez que a iridotomia periférica é ineficaz.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os antagonistas dos receptores de angiotensina II são amplamente empregados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, podendo causar angioedema³⁴. Hille, Hille e Ruprecht³⁵ registraram angioedema, em paciente usuário de desartan cilexetil (Cilexetil®, entre outros), no nível da coroide que evoluiu para efusão coroidal, estreitamento da câmara anterior precipitando glaucoma maligno. Estes pacientes devem ser submetidos à drenagem da efusão coroidal.

A anfetamina (Benzidina®, Bifetamina®, Anfetaminas puras®, entre outros), dextroanfetamina (Dexedrine®, entre outros) e metilfenidato (Ritalina®, entre outros) ainda são usados no tratamento da obesidade e narcolepsia e disfunção cerebral leve. Estes fármacos possuem efeitos adrenérgicos, devido a inibição da recaptção inativadora das catecolaminas, potencializando assim, seus efeitos sinápticos, levando ao aumento do seu tônus quando utilizados em doses tóxicas⁷. Estas medicações podem ocasionar midríase e induzir aumento transitório da PIO nos pacientes com glaucoma, que podem ser potencializados em adição aos agentes IMAO².

A sibutramina (Meridia®, Reductil®, entre outros) é um moderador de apetite, que eleva a saciedade ao inibir a reabsorção da serotonina, norepinefrina e dopamina, extremamente prescrito na atualidade como coadjuvante no tratamento da obesidade. Pode acarretar midríase, assim recomenda o seu uso com cautela em pacientes portadores de GAP ou história de glaucoma na família³⁶.

Quadro 2 - Classificação dos fármacos que induzem GAAF por via de administração, de acordo com Tripathi, Tripathi e Haggerty¹⁵

Colírio	Midriático	Fenilefrina, tropicamida, atropina, hamoatropina, ciclopentolato.
Fármacos tópicos	Câmara anterior	Acetilcolina, carbacol
	Intranasal	Efedrina, nafazolina, cocaína.
	Periocular	Toxina botulínica
	Aerolizadas	Salbutamol, albuterol, terbutalina, brometo de ipratropium, atropina.
Fármacos sistêmicos	SNA	Efedrina, epinefrina
	SNC	Topiramato, anfetaminas, agentes antidepressivos.
	Diuréticos	Acetazolamina, hidroclorotiazida
	Anticoagulantes	Heparina, warfarina, enoxaparina.
	Outros fármacos	Cotrimazol, Anti-histamínicos H1 e H2.

SNA = sistema nervoso autônomo; SNC = sistema nervoso central.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, o oftalmologista deve procurar não somente tratar a crise de glaucoma, mas também sempre que possível, buscar as suas causas, através de uma cuidadosa anamnese, incluindo o uso recente de medicação. Somente assim será possível estabelecer a estratégia mais adequada para o tratamento de cada paciente, evitando iatrogenias adicionais e atuando eficazmente para a sua mais pronta recuperação. Vários fármacos podem causar GAP em indivíduos suscetíveis (Quadro 2). Geralmente o quadro clínico é reversível se diagnosticado precocemente, uma vez que a elevação aguda da PIO por períodos prolongados, qualquer que seja sua etiologia, pode levar a uma lesão grave e irreversível do disco óptico. De um modo geral a suspensão imediata do fármaco é imprescindível, sendo necessária uma interação com o clínico para que se possam buscar alternativas para o tratamento da doença de base³⁷.

Diferentes mecanismos estão envolvidos, incluindo bloqueio pupilar a qual uma iridotomia periférica pode ser curativa; efusão ciliar ou supracoroidal, ou até mesmo hemorragia vítrea com consequente anteriorização do diafragma iridocristaliniano e redução da câmara anterior, onde nestes casos é necessária intervenção cirúrgica.

Ao prescrever uma medicação o médico, independente da especialidade, precisa estar ciente dos fatores de riscos para glaucoma antes de indicar uma medicação que tenha um potencial para causar, precipitar ou exacerbar doença glaucomatosa, portanto neste pacientes a avaliação do oftalmologista para realização de gonioscopia com intuito de avaliar o seio cameral, diagnosticando potenciais ângulo estreitos, de forma a prevenir maiores complicações, bem como indicar iridotomia profilática nos casos de olhos predispostos e que desenvolveram crise aguda decorrente do uso de alguma das medicações abordadas, principalmente se forem idosos, com redução na eficiência de metabolismo e excreção dos fármacos pelo fígado e rim e que utilizaram a medicação por período longo e naqueles casos em que o

tratamento clínico com a medicação prescrita tem menos risco do que uma intervenção cirúrgica para o tratamento de uma doença específica.

REFERÊNCIAS

1. Herzog GN, Pena AS. Iatrogenia ocular, In: Adalmir MD, (editor). Doenças sistêmicas e olho. 1ª ed. Rio de Janeiro: Pirâmide Livro Médico; 1987. p. 285-316.
2. Damasceno EF, Resende R. Glaucoma secundário a drogas, In: Almeida HG, Dias JFP, (editores). Glaucoma. 1ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000. p. 265-70.
3. Mapstone R. Precipitation of angle closure. Br J Ophthalmol 1974;58(1):46-54.
4. Caronia RM, Sturm RT, Fastenberg DM, et al. Bilateral secondary angle-closure glaucoma as a complication of anticoagulation in a nanophthalmic patient. Am J Ophthalmol 1998;126(2):307-9.
5. Postel EA, Assalian A, Epstein DL. Drug-induced transient myopia and angle-closure glaucoma associated with supraciliary choroidal effusion. Am J Ophthalmol 1996;122(1):110-2.
6. European Glaucoma Society. Primitive angle closure. In: Guide for glaucoma, 2ª Ed, Italy. Dogma. 2003.
7. Palmer T. Agentes anticolinesterásticos, In: Goodman LS, Gilman A, (editores). As bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 183-96.
8. Amendola AC, Milani JAA. Glaucoma e drogas não esteróides, In: Almeida HG, (editor). Glaucomas secundários. 1ª ed. São Paulo: Roca; 1989. p. 191-7.
9. Patel KH, Javitt JC, Tielsch JM, et al. Incidence of acute angle-closure glaucoma after pharmacological mydriasis. Am J Ophthalmol 1995;120(6):709-17.
10. Pozzi D, Giraud C, Callanquin M. Drugs and closed-angle glaucoma risk. J Fr Ophthalmol 2002;25(1):91-101.
11. Zenzen CT, Elliott D, Balok EM, et al. Acute angle-closure glaucoma associated with intranasal phenylephrine to treat epistaxis. Arch Ophthalmol 2004;122(4):655-6.
12. Wilcsek GA, Vose MJ, Francis IC, et al. Acute angle closure glaucoma following the use of intranasal cocaine during dacryocystorhinostomy. Br J Ophthalmol 2002;86(11):1312.
13. Rho DS. Acute angle-closure glaucoma after albuterol nebu-

- lizer treatment. *Am J Ophthalmol* 2000;130(1):123-4.
14. Ritch R, Lowe RF. Angle closure glaucoma: clinical types. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, (editors). *The glaucomas*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1996. p. 1564-8.
 15. Tripathi RC, Tripathi BJ, Haggerty C. Drug-induced glaucomas: mechanism and management. *Drug Saf* 2003;26(11):749-67.
 16. Lentschener C, Ghimouz A, Bonnichon P, et al. Acute post-operative glaucoma after nonocular surgery remains a diagnostic challenge. *Anesth Analg* 2002;94(4):1034-5.
 17. De Saint Jean M, Bourcier T, Borderie V, et al. Acute closure-angle glaucoma after treatment with ipratropium bromide and salbutamol aerosols. *J Fr Ophthalmol* 2000;23(6):603-5.
 18. Shah P, Dhurjon L, Metcalfe T, et al. Acute angle closure glaucoma associated with nebulised ipratropium bromide and salbutamol. *BMJ* 1992;304(6818):40-1.
 19. Epstein NE, Goldbloom DS. Oral imipramine and acute angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995;113(6):698.
 20. Levy J, Tessler Z, Klemperer I, et al. Late bilateral acute angle-closure glaucoma after administration of paroxetine in a patient with plateau iris configuration. *Can J Ophthalmol* 2004;39(7):780-1.
 21. Ng B, Sanbrook GM, Malouf AJ, et al. Venlafaxine and bilateral acute angle closure glaucoma. *Med J Aust* 2002;176(5):241.
 22. Jiménez-Jiménez FJ, Ortí-Pareja M, Zurdo JM. Aggravation of glaucoma with fluvoxamine. *Ann Pharmacother* 2001;35(12):1565-6.
 23. Croos R, Thirumalai S, Hassan S, et al. Citalopram associated with acute angle-closure glaucoma: case report. *BMC Ophthalmol* 2005;5:23.
 24. Zelefsky JR, Fine HF, Rubinstein VJ, et al. Escitalopam-induced uveal effusions and bilateral angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;141(6):1144-7.
 25. Goldberg LI. Monoamine oxidase inhibitors. Adverse reactions and possible mechanisms. *JAMA* 1964;190:456-62.
 26. Geanon JD, Perkins TW. Bilateral acute angle-closure glaucoma associated with drug sensitivity to hydrochlorothiazide. *Arch Ophthalmol* 1995;113(10):1231-2.
 27. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology* 2004;111(7):1275-9.
 28. Krieg PH, Schipper I. Drug-induced ciliary body oedema: a new theory. *Eye*, 1996;10(Pt 1):121-6.
 29. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111(1):109-11.
 30. Trittibach P, Frueh BE, Goldblum D. Bilateral angle-closure after combined consumption of "ecstasy" and marijuana. *Am J Emerg Med* 2005;23(6):813-4.
 31. Yalvac IS, Tamcelik N, Duman S. Acute angle-closure glaucoma associated with latanoprost. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47(5):530-1.
 32. Liu M, Lee HC, Hertle RW, et al. Retinal detachment from inadvertent intraocular injection of botulinum toxin A. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):201-2.
 33. Schlote T, Freudenthaler N, Gelisken F. Anticoagulative therapy in patients with exudative age-related macular degeneration; acute angle closure glaucoma after massive intraocular hemorrhage. *Ophthalmologie* 2005;102(11):1090-6.
 34. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzymes (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol* 1997;136(2):153-8.
 35. Hille K, Hille A, Ruprecht KW. Malignant glaucoma due to drug-related angioedema. *Am J Ophthalmol* 2003;135(2):224-6.
 36. Ballone GJ. Sibutramina. *Psiquweb*. [periódico na internet]. 2005 [citado 2005 Fev 19]; [cerca de 3p.]. Disponível em: www.psiqweb.med.br
 37. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. *Drugs* 2007;67(1):75-93.

Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes *mellitus*. Aspectos atuais*

Hyperglycemic crises in diabetes mellitus. Current aspects

Daniel Laguna Neto¹, Antônio Carlos Pires²

*Recebido da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. São José do Rio Preto, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) são as duas complicações agudas mais graves que se observa durante a evolução do diabetes *mellitus*. O objetivo deste estudo foi rever a fisiopatologia destas complicações com ênfase no tratamento da CAD e EHH.

CONTEÚDO: A fisiopatologia da descompensação metabólica da CAD é mais entendida do que a do EHH. Fundamentalmente, na CAD o que ocorre é a redução da concentração efetiva de insulina circulante associada à liberação excessiva de hormônios contra-reguladores, entre eles, o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio de crescimento. Esta combinação libera grandes quantidades de ácidos graxos livres na circulação. No fígado, estes ácidos graxos livres são oxidados em corpos cetônicos, resultando assim em cetonemia e acidose metabólica. Os principais critérios diagnósticos utilizados para a CAD são, a glicemia ≥ 250 mg/dL, o pH arterial $\leq 7,3$, o bicarbonato sérico ≤ 15 mEq/L e graus variáveis de cetonemia e cetonúria. Para o EHH a glicemia em geral > 600 mg/dL, a osmolalidade sérica > 320 mOsm/kg e o bicarbonato sérico ≥ 15 mEq/L, com discreta cetonemia. As metas terapêuticas para as crises hiperglicêmicas

agudas são: a liberação das vias aéreas superiores, a correção da desidratação com solução fisiológica, a correção dos distúrbios eletrolíticos e da acidose, a redução da hiperglicemia com insulina em baixas doses e a identificação e o tratamento dos fatores precipitantes.

CONCLUSÃO: O rápido diagnóstico e o tratamento da CAD e do EHH são procedimentos essenciais para diminuir a morbimortalidade com estas doenças.

Descritores: Cetoacidose diabética, Diabetes *mellitus*, Estado hiperglicêmico hiperosmolar.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Diabetic ketoacidosis (DKA) and the hyperosmolar hyperglycemic state (HHS) are the two most severe acute complications that are observed in diabetes mellitus. The objective of this study is to review the pathophysiology with emphasis in treatment of DKA and HHS.

CONTENTS: The pathophysiology of DKA is better understood than that of the HHS. Fundamentally, in DKA the basic underlying mechanism is a reduction in the net effective action of circulating insulin associated with a concomitant elevation of counter-regulatory hormones, such as glucagon, catecholamines, cortisol and growth hormone. This combination releases great amounts of free fatty acids into the circulation from adipose tissues (lipolysis) that are transformed by oxidation to ketones bodies, causing ketonemia and metabolic acidosis. The main criteria used to diagnose DKA are plasma glucose ≥ 250 mg/dL, pH ≤ 7.3 and serum bicarbonate ≤ 15 mEq/L and variable degrees of ketonemia and ketonuria. To diagnose HHS, the criteria are plasma glucose greater than 600 mg/dL, serum osmolality > 320 mOsm/kg and serum bicarbonate ≥ 15 mEq/L with mild ketonemia. The main therapeutic purpose of treating acute hyperglycemic crises require care of the upper airways, correction of dehydration with fluid therapy (saline solution), correction of electrolyte imbalance and acidosis, reduction of hyperglycemia with low-dose insulin therapy, and identification as well as the treatment of comorbidity precipitating events.

1. Médico Colaborador da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. São José do Rio Preto, SP, Brasil

2. Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. São José do Rio Preto, SP, Brasil

Apresentado em 11 de agosto de 2009

Aceito para publicação em 10 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Antônio Carlos Pires

Rua Francisco Inácio Carvalho 259

15014-090 São José do Rio Preto, SP.

E-mail: fpires@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

CONCLUSION: The rapid diagnosis and treatment of DKA and HHS are essential procedures to reduce morbidity and mortality of these diseases.

Keywords: Diabetes *mellitus*, Diabetic ketoacidosis, Hyperosmolar hyperglycemic state.

INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) são as duas complicações agudas mais graves que podem ocorrer durante a evolução do diabetes *mellitus* (DM) tipos 1 e 2 (DM1, DM2). A CAD está presente em aproximadamente 25% dos casos no momento do diagnóstico do DM1. Deve ser tratada em unidade de terapia intensiva (UTI) e fundamentalmente, por profissionais habilitados para este tipo de complicação. É importante salientar, que durante muitos anos a CAD foi considerada uma complicação específica do DM1. Recentemente, a literatura tem publicado vários relatos de CAD em indivíduos com DM2. Apesar de haver algumas diferenças significativas entre essas duas complicações, como por exemplo, a desidratação mais acentuada, o sódio com tendência a elevação durante o tratamento, a glicemia mais elevada e leve cetonemia no EHH, as manifestações clínicas e o tratamento em muitos casos são relativamente similares¹⁻⁶.

Antes do advento da insulina a taxa de mortalidade da CAD era em torno de 90%. A partir da década de 1950, com a evolução de todo arsenal terapêutico, tais como, antibioticoterapia, ênfase no processo de hidratação e controle eletrolítico e o uso de insulina regular, essa taxa foi reduzida para próximo de 10%⁷. Atualmente, em centros de excelência no tratamento da CAD é < 5%, mas quando evolui com edema cerebral atinge 30% ou mais. Nos casos de EHH ainda continua elevada, ao redor de 15%. As principais causas de morte na CAD e no EHH são o edema cerebral, hipocalemia, hipofosfatemia, hipoglicemia, complicações intracerebrais, trombose venosa periférica, mucormicose, rabdomiólise e a pancreatite aguda^{8,9}.

O prognóstico de ambas depende das condições de base do paciente, com piora sensível em idosos, gestantes e portadores de doenças crônicas¹⁰.

Diante do exposto e considerando a gravidade destas complicações, este estudo destaca os aspectos fisiopatológicos da CAD e do EHH, com ênfase no tratamento.

FATORES PRECIPITANTES

Os estados infecciosos são as etiologias mais comuns de CAD e EHH. Entre as infecções, as mais frequentes são as do trato respiratório superior, as pneumonias e as infecções de vias urinárias. Além disso, na prática diária tem-se que valorizar outros fatores importantes tais como, acidente

vascular encefálico, ingestão excessiva de álcool, pancreatite aguda, infarto agudo do miocárdio, traumas e o uso de glicocorticoides¹¹.

Em jovens, distúrbios psiquiátricos associados a irregularidades na condução da dieta ou no uso diário de insulina também podem contribuir para a CAD. O uso crescente na prática psiquiátrica de compostos denominados de antipsicóticos atípicos, entre eles, a clozapina, a olanzapina e a risperidona entre outros, podem desencadear quadros de DM, inclusive com quadro inicial em CAD¹²⁻¹⁵. O uso de drogas ilícitas, como a cocaína, é outra causa de episódios recorrentes de CAD entre os jovens¹⁶.

Atualmente, com o uso frequente de bombas de infusão contínua subcutânea de insulina ultra-rápida tem-se observado aumento da incidência de CAD. Isto pode ocorrer devido à obstrução parcial ou total do cateter provocando redução aguda de sua infusão^{17,18}.

Vale lembrar que a descompensação glicêmica costuma ser mais prolongada e mais grave em pacientes com DM1 recém diagnosticados e em pacientes idosos com diabetes associado a processos infecciosos, ou com limitações no autocontrole físico ou psíquico^{7,19,20}.

FISIOPATOLOGIA

O processo de descompensação metabólica da CAD é mais bem compreendido do que o EHH.

Fundamentalmente, o que ocorre é a redução na concentração efetiva de insulina circulante associada à liberação excessiva de hormônios contra-reguladores, entre eles, o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio de crescimento. Em resumo, essas alterações hormonais na CAD e no EHH desencadeiam o aumento da produção hepática e renal de glicose e redução de sua captação nos tecidos periféricos sensíveis à insulina, resultando assim, em hiperglicemia e consequente hiperosmolalidade no espaço extracelular. Portanto, a hiperglicemia é resultante de três mecanismos, ou seja, ativação da gliconeogênese, da glicogenólise e redução da utilização periférica de glicose. Ainda, a combinação de deficiência de insulina com o aumento de hormônios contra-reguladores provoca a liberação excessiva de ácidos graxos livres do tecido adiposo (lipólise), que no fígado serão oxidados em corpos cetônicos, (ácidos β -hidroxibutírico e acetoacético) resultando em cetonemia e acidose metabólica. Por outro lado, no EHH a concentração de insulina que é inadequada para promover a utilização de glicose nos tecidos periféricos é ao mesmo tempo suficiente para sustar a lipólise acentuada e a cetogênese, como normalmente ocorre de forma intensa na CAD (Figura 1). Finalmente, em ambas as situações, na CAD e no EHH observam-se desidratação e glicosúria de graus variáveis, diurese osmótica e perda de fluidos e eletrólitos^{1,21-23}.

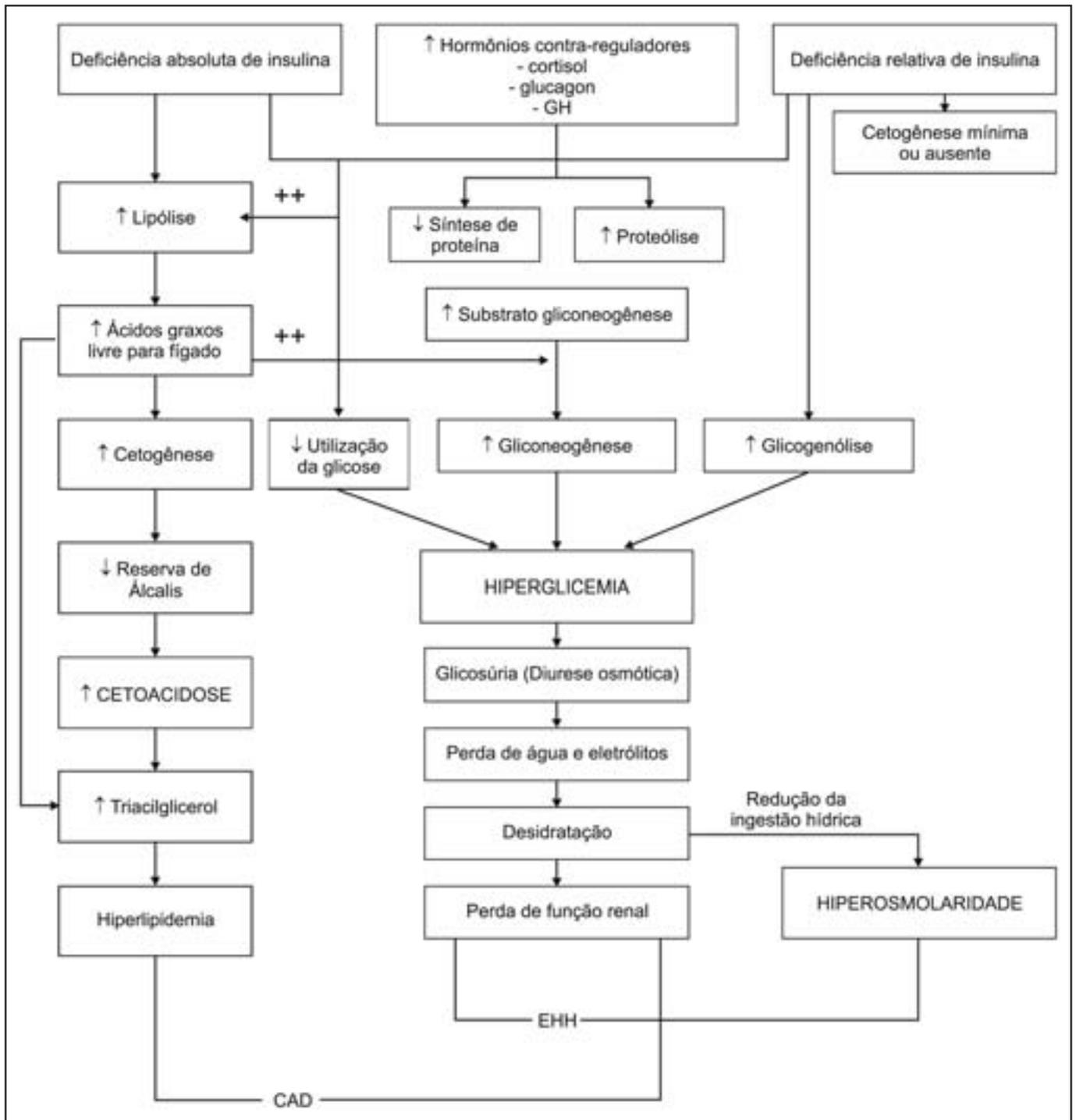


Figura 1 – Fisiopatologia da cetoacidose diabética e do estado hiperglicêmico hiperosmolar (adaptada de Kitabchi e col.²³)

EHH = estado hiperglicêmico hiperosmolar; CAD = cetoacidose diabética.

DIAGNÓSTICO

História e exame físico

O quadro clínico da CAD e do EHH representa evolução lenta e progressiva dos sinais e sintomas de diabetes *mellitus* descompensada. Entre eles, poliúria, polidipsia, perda de peso, náuseas, vômitos, sonolência, torpor e finalmente, o

coma, uma ocorrência mais comum no EHH.

Ao exame físico, na presença de acidose, pode-se observar a hiperpneia, e em situações mais graves a respiração de Kussmaul. A desidratação com pele seca e fria, língua seca, hipotonia dos globos oculares, extremidades frias, agitação, fácies hiperemiada, hipotonia muscular, pulso rápido e pressão arterial variando do normal até o choque. A intensificação da

desidratação dificulta e torna doloroso o deslizamento dos folhetos da pleura e do peritônio, podendo se observar defesa muscular abdominal localizada ou generalizada, sugerindo o quadro de abdômen agudo. Em alguns casos ocorre dilatação, atonia e estase gástrica agravando o quadro de vômitos. O atraso no início do tratamento da acidose e da desidratação pode evoluir com choque e morte^{1,24}.

Achados laboratoriais

A avaliação laboratorial inicial de pacientes com CAD e com EHH deve incluir a determinação de glicose plasmática, fósforo, ureia, creatinina, cetonemia, eletrólitos inclusive com o cálculo de *anion gap*, análise urinária, cetonúria, gasometria, hemograma e eletrocardiograma. Quando necessário, solicitar radiografia de tórax e culturas de sangue e urina.

Os critérios diagnósticos para CAD são glicemia ≥ 250 mg/dL, pH arterial $\leq 7,3$, bicarbonato sérico ≤ 15 mEq/L e graus variáveis de cetonemia. Em alguns casos a glicemia pode-se encontrar normal ou levemente alta devido ao uso prévio e inadequado de insulina ou história de alcoolismo. A CAD é definida como grave quando evoluir com pH venoso $< 7,0$, moderada entre 7,0 e 7,25 e leve entre 7,25 e 7,3. Para o diagnóstico de EHH: glicemia > 600 mg/dL, osmolaridade sérica > 320 mOsm/kg. Além disso, bicarbonato ≥ 15 mEq/L e discreta cetonemia.

A maioria dos pacientes com crises hiperglicêmicas agudas se apresenta com leucocitose que pode traduzir em apenas intensa atividade adrenocortical. O sódio sérico geralmente é baixo na CAD, pela transferência osmótica de líquidos do espaço intra para o extracelular, vômitos e também, pela perda renal associada aos corpos cetônicos. No diagnóstico da CAD o potássio sérico pode ser elevado, secundário à acidose, normal ou baixo, dependendo das reservas prévias nos espaços intra e extracelulares e exige muito cuidado durante o tratamento pelo risco de arritmias ou até parada cardíaca. Os valores de fosfato plasmático podem se encontrar normais ou aumentados no diagnóstico e tendem a diminuir com a terapia insulínica. A elevação da ureia e da creatinina reflete a depleção de volume intravascular. Outros achados são a hipertrigliceridemia e a hiperamilasemia que quando acompanhada de dor abdominal podem sugerir o diagnóstico de pancreatite aguda^{1,5,7}.

Cálculos bioquímicos:

Anion gap: $[\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$: normal = 8-10 mEq/L

Osmolaridade total efetiva: $2 \times [\text{Na}^+ (\text{mEq/L})] + \text{glicose} (\text{mg/dL}) \div 18$: normal = 290 ± 5 mOsm/kg/ H_2O .

Diagnóstico diferencial

A cetose de jejum, cetoacidose alcoólica, acidose láctica pelo uso inadequado de fármacos como salicilatos e metformina e outras causas de acidose com *anion gap* ele-

vado, como a insuficiência renal crônica. Essas situações são facilmente diagnosticadas pela história clínica e pela avaliação laboratorial^{1,25}.

Tratamento

As metas do tratamento das crises hiperglicêmicas agudas são: a) manutenção das vias aéreas pervias e, em caso de vômitos, deve-se indicar sonda nasogástrica; b) correção da desidratação; c) correção dos distúrbios eletrolíticos e ácido básico; d) redução da hiperglicemia e da osmolaridade; e) identificação e tratamento do fator precipitante (Tabela 1, Figuras 2 e 3).

Reposição de líquidos e de eletrólitos

Para a correção da desidratação, na ausência de comprometimento da função cardíaca e renal deve-se indicar infusão salina isotônica de NaCl a 0,9% em média 15 a 20 mL/kg na primeira hora buscando-se restabelecer a perfusão periférica. A escolha subsequente de fluidos vai depender da evolução dos eletrólitos séricos e da diurese. Se o paciente evolui com sódio elevado (≥ 150 mEq/L) deve-se prescrever solução salina hipotônica de NaCl a 0,45% em média 10 a 14 mL/kg/hora, caso contrário pode-se administrar a solução isotônica de NaCl a 0,9%²³.

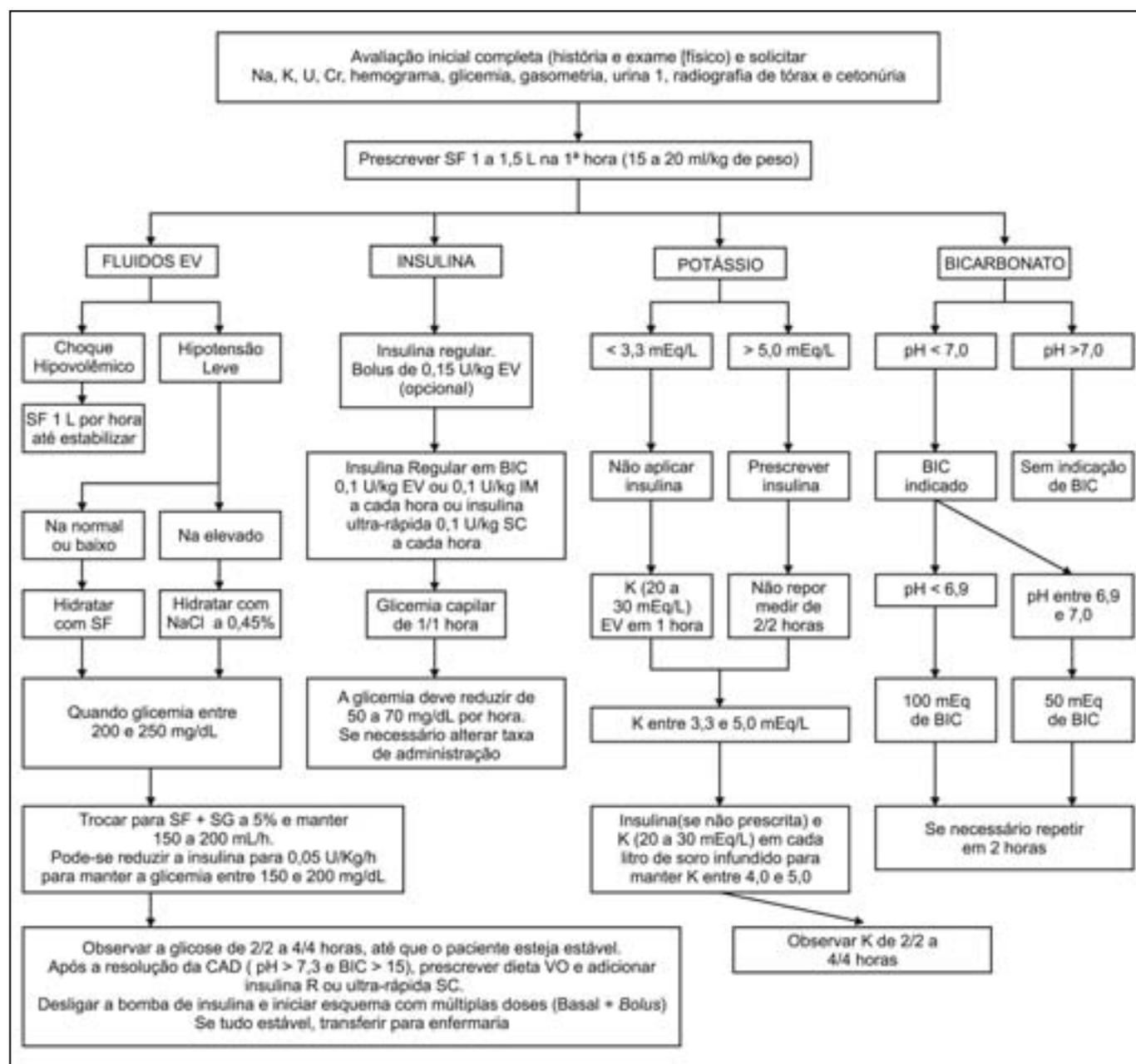
Com a função renal normal, ou seja, com débito urinário, inicia-se a infusão de 20 a 30 mEq/L de KCl a 19,1% por hora com a proposta de manter o potássio sérico entre 4 e 5 mEq/L. É importante comentar que esses pacientes, principalmente se evoluírem com falência cardíaca ou renal, devem ser continuamente monitorados do ponto de vista hemodinâmico para prevenir a sobrecarga de líquidos²³.

Na prática, para agilizar a reposição de potássio, um ponto ainda em discussão é se a sua dosagem na gasometria venosa pode substituir a do plasma. Para tal, estudou-se de forma retrospectiva a eficácia da mensuração da concentração de potássio realizada na gasometria venosa (KGV) em relação ao potássio plasmático (KP) no atendimento inicial de pacientes em CAD na emergência do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Foram avaliados 53 pacientes com média de idade de 31,28 anos (13-78 anos) no período de janeiro de 2005 a janeiro de 2009. A análise do KGV foi realizada pelo equipamento ABL 700 (radiometer Copenhagen) pelo método íon eletrodo-seletivo, sendo comparado ao método padrão-ouro de KP por potenciometria-ADVIA 1650 (Siemens). A análise estatística foi realizada por descrição, correlação de Pearson e pelo coeficiente de correlação de concordância de Lin. A média de pH foi de 7,11 (6,77-7,30) e a média de glicemia plasmática de 463 (198-1253 mg/dL). A média do KVG foi de 3,66 (1,6-6,0 mmol/L) e do KP foi de 4,79 (3,0-7,10 mmol/L). A diferença entre as médias foi de 1,13 mmol/L ($p = 0,0005$). Não houve relação significativa entre

Tabela 1 – Grau de recomendação e nível de evidência no tratamento da cetoacidose diabética

	Grau	Nível de Evidência
CAD/EHH grave: o uso de insulina regular venosa contínua (bomba de infusão) é o tratamento de escolha	A	1 ^a
CAD/EHH leve ou moderado: o uso de insulina regular intramuscular 1/1h ou análogos ultra-rápidos por via subcutânea 1/1h ou 2/2h, podem ser utilizados	A	1 ^a
CAD: o uso de bicarbonato de sódio com pH > 7,0 não melhora o prognóstico.	A	1 ^a
CAD: o uso de fosfato é indicado apenas com hipofosfatemia grave ou em pacientes com anemia, ICC ou em condições clínicas associadas à hipóxia	A	1 ^a
CAD: o edema cerebral deve ser tratado prontamente com infusão intravascular de manitol a 20%	A	1 ^a
CAD: o uso de solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) é indicado no tratamento da desidratação	A	1 ^a
CAD: o uso de insulina regular venoso em <i>bolus</i> no início do tratamento não é recomendado em crianças	A	1 ^a

CAD = cetoacidose diabética; EHH = estado hiperglicêmico hiperosmolar. ICC = insuficiência cardíaca congestiva.

Figura 2 – Tratamento da cetoacidose diabética (adaptada de Kitabchi e col.²³)

Na = sódio; K = potássio; U = ureia; Cr = creatinina; SF = soro fisiológico; SG = soro glicosado; BIC = bicarbonato de sódio; EV = por via venosa; SC = por via subcutânea; IM = por via muscular.

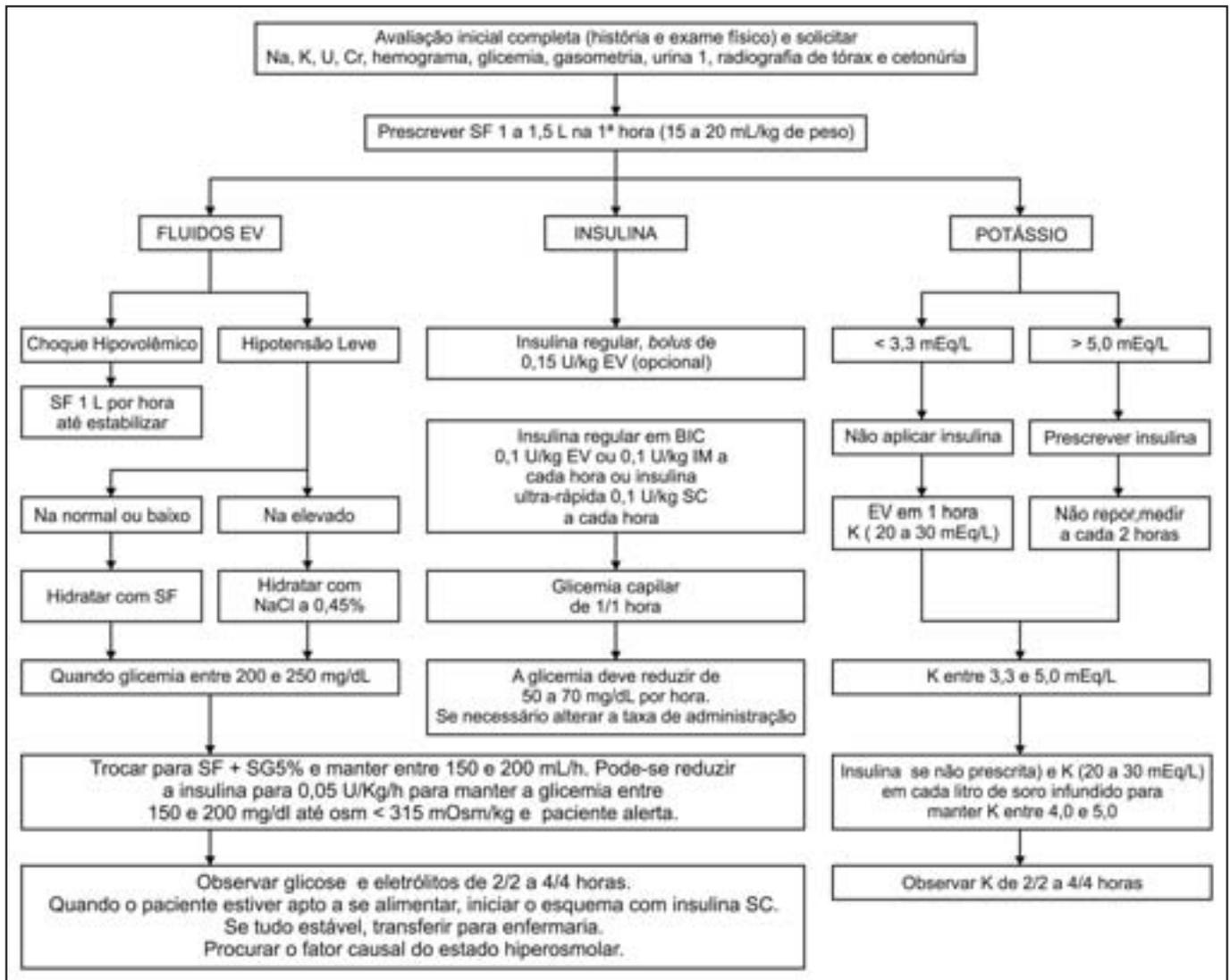


Figura 3 – Tratamento do estado hiperglicêmico hiperosmolar (adaptada de Kitabchi e col.²³)

Na = sódio; K = potássio; U = ureia; Cr = creatinina; SF = soro fisiológico; SG = soro glicosado; BIC = bicarbonato de sódio; EV = por via venosa; SC = por via subcutânea; IM = por via muscular.

o pH e as glicemias com a diferença das médias do KVG e KP. O coeficiente de concordância de Lin foi de $rc = 0,278$ (IC95%, 0,104-0,447), demonstrando baixa concordância entre os métodos (muito leve a leve). Portanto, apesar da dosagem de potássio na gasometria venosa ser tecnicamente mais rápida e fácil, não deve na prática substituir a dosagem plasmática²⁶.

Insulinoterapia

Para corrigir a hiperglicemia e a acidose metabólica inicia-se a terapia com insulina. Os pontos de debate em relação à insulinoterapia são: se insulina regular ou análogo de insulina ultra-rápido, as doses, se altas ou baixas e as vias de administração, se subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou infusão venosa (IV) contínua. A insulina somente deve ser iniciada se o potássio estiver maior que 3,3 mEq/L, devido

ao risco de arritmias associado à hipocalcemia.

É bastante claro que as principais desvantagens do uso de altas doses de insulina quando comparadas às baixas doses são os episódios hipoglicêmicos e a hipopotassemia. Atualmente, o uso de baixas doses de insulina é consenso nos casos de CAD e EHH. A via de escolha e a dose nos episódios mais graves é a infusão intravenosa contínua de insulina regular com média de 0,1 U/kg/h. Apesar de muitos estudos desde a década de 1970 demonstrarem a mesma eficácia e segurança das vias SC e IM, estas são recomendadas apenas em casos mais leves ou moderados^{7,24-30}.

Em estudos prospectivos e aleatórios onde se compararam a eficácia e a segurança dos análogos lispro, aspart, por via SC a cada hora ou a cada duas horas e glulisina por IV contínua com insulina regular também por IV não houve diferenças significativas entre os grupos, inclusive em rela-

ção às doses totais de insulina ou análogos utilizadas, tempo de internação e de episódios de hipoglicemias³¹⁻³³.

Outro aspecto importante e a favor do uso de baixas doses de insulina é que com a correção gradual da glicemia e, portanto da osmolalidade pode-se prevenir o edema cerebral clínico, principalmente em jovens. De acordo com a *American Diabetes Association* (ADA) o uso de *bolus* venoso de insulina regular no início do tratamento é desnecessário e não recomendado em crianças, devido ao aumento de risco de edema cerebral. Em adultos, há necessidade de mais estudos controlados e aleatórios para que este procedimento possa ser implementado de rotina^{34,35}.

Com a evolução do tratamento, quando a concentração de glicose na CAD atingir 250 mg/dL e no EHH 300 mg/dL e se o paciente ainda não tiver condições de se alimentar deve-se iniciar o soro glicosado a 5% associado à insulina regular venosa contínua ou SC até a resolução da CAD ou EHH. Na prática, os critérios utilizados para definir o controle laboratorial da CAD incluem glicemias ≤ 200 mg/dL, bicarbonato sérico ≥ 18 mEq/L e pH $\geq 7,3$. Para o EHH os critérios para controle laboratorial e clínico, são osmolalidade < 315 mOsm/kg com o paciente alerta. Assim que o paciente conseguir se alimentar e bem controlado do ponto de vista clínico e laboratorial inicia-se a insulino terapia basal com insulina humana de ação intermediária, ou com análogos de insulina de longa ação, associada às múltiplas injeções de insulina regulares, ou análogos de insulina ultrarápidas antes das refeições.

Bicarbonato

A indicação de bicarbonato de sódio na CAD é controversa, mas é prudente o uso em baixas doses quando o pH estiver $\leq 7,0$ (recomenda-se 50 mEq/L de bicarbonato IV, se pH entre 6,9 e 7,0; e 100 mEq/L de bicarbonato IV, se pH menor que 6,9. Os riscos do uso inapropriado de bicarbonato de sódio são alcalose metabólica, acidose líquórica paradoxal, edema cerebral, hipopotassemia e anóxia tecidual^{7,36}.

Fosfato

A hipofosfatemia leve é um achado comum e geralmente assintomático durante a terapia da CAD, não está indicada a reposição de sais de fosfato de rotina, em parte devido ao risco de hipocalcemia e ao mesmo tempo, não há evidências suficientes que demonstrem a melhora do prognóstico, quando comparado ao não uso. Em raras situações de extrema depleção de fosfato que podem evoluir com manifestações clínicas graves tais como, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), insuficiência respiratória aguda (IRA) e outras condições associadas à hipóxia, a reposição adequada de fosfato torna-se necessária e geralmente evoluem com bom prognóstico^{37,38}.

Complicações

As complicações mais comuns da CAD e do EHH são a hipoglicemia secundária ao uso inapropriado de insulina, hipopotassemia devido a administração de doses inadequadas de insulina e/ou de bicarbonato de sódio, hiperglicemia secundária à interrupção de infusão de insulina sem cobertura correta de insulina subcutânea, hipoxemia, edema agudo de pulmão e hiperclorêmia devido à infusão excessiva de fluídos. O edema cerebral é uma complicação rara no adulto, mas pode evoluir com herniação de tronco cerebral e parada cardiorrespiratória. As doenças agudas: renal e cerebral, denominadas de mucormicose, também podem ocorrer principalmente, em pacientes imunossuprimidos. A IRA, a rabdomiólise e os fenômenos tromboembólicos são incomuns, e quando presentes são secundárias à desidratação grave^{1,39-42}.

CONCLUSÃO

O diagnóstico correto e o tratamento rápido e eficaz da CAD e do EHH são essenciais para diminuir a morbidade e a mortalidade. Muitos destes episódios podem ser prevenidos com o bom controle metabólico do diabetes *mellitus* por meio de tratamento adequado com insulinas ou análogos de insulina, orientação educacional aos familiares e ao próprio paciente. A facilidade de comunicação com o especialista ou com o grupo multidisciplinar que o acompanha é fundamental para orientação precoce e adequada no início de qualquer evento precipitante.

REFERÊNCIAS

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S94-S102.
2. Usdan LS, Choong KW, McDonnell ME. Type 2 diabetes mellitus manifesting with a cerebral vein thrombosis and ketoacidosis. *Endocr Pract* 2007;13(6):687-90.
3. Valabhji J, Watson M, Cox J, et al. Type 2 diabetes presenting as diabetic ketoacidosis in adolescence. *Diabet Med* 2003;20(5):416-7.
4. Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study from Northern Sweden. *Diabet Med* 2008;25(7):867-70.
5. Orłowski JP, Cramer CL, Fiallos MR. Diabetic ketoacidosis in the pediatric ICU. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(3):577-87.
6. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29(4):657-82.
7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, et al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1541-52.
8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Di-*

- betes Care 2001;24(1):131-53.
9. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004;27(8):1873-8.
 10. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, et al. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J* 2003;79(934):454-7.
 11. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med* 2004;164(17):1925-31.
 12. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose deregulation: a systematic review. *Schizophr Res* 2004;71(2-3):195-212.
 13. Lu CH, Yan YH. Risperidone-associated newly diagnosed diabetes and fatal diabetes ketoacidosis in a young schizophrenic patient. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83(2):e66-e7.
 14. Makhzoumi ZH, McLean LP, Lee JH, et al. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Pharmacotherapy* 2008;28(9):1198-202.
 15. Buchholz S, Morrow AF, Coleman PL. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanism. *Intern Med J* 2008;38(7):602-6.
 16. Nyenwe E, Loganathan R, Blum S, et al. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. *Endocr Pract* 2007;13(1):22-9.
 17. Gin H, Renard E, Melki V, et al. Combined improvements in implantable pump technology and insulin stability allow safe and effective long term intraperitoneal insulin delivery in type 1 diabetic patients: the EVADIAC experience. *Diabetes Metab* 2003;29(6):602-7.
 18. Jeandidier N, Riveline JP, Tubiana-Rufi N, et al. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump in clinical practice. *Diabetes Metab* 2008;34(4):425-38.
 19. Barone B, Rodacki M, Cenci MC, et al. Diabetic ketoacidosis in adults--update of an old complication. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(9):1434-47.
 20. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children--frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes* 2003;4(2):77-81.
 21. Koul PB. Diabetic ketoacidosis: a current appraisal of pathophysiology and management. *Clin Pediatr* 2009;48(2):135-44.
 22. Edwards SL. Pathophysiology of acid base balance: the theory practice relationship. *Intensive Crit Care Nurs* 2008;24(1):28-38.
 23. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Hyperglycemic crisis in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29(12):2739-48.
 24. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004;145(2):164-71.
 25. Castro L, Morcillo AM, Guerra-Júnior G. Diabetic ketoacidosis in children: treatment profile at a university hospital. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54(6):548-53.
 26. Robles FC, Dias FG, Spresão M, et al. Cetoacidose diabética no pronto atendimento: existe diferença na concentração do potássio mensurado na gasometria venosa e o potássio plasmático? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(Suppl 3):S351-2.
 27. Alberti KG, Hockaday TD, Turner RC. Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic "coma". *Lancet* 1973;2(7828):515-22.
 28. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976;84(6):633-8.
 29. Alberti KG. Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1977;137(1):1367-76.
 30. De Beer K, Michael S, Thacker M, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar syndrome - clinical guidelines. *Nurs Crit Care* 2008;13(1):5-11.
 31. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117(5):291-6.
 32. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005;28(8):1856-61.
 33. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009;32(7):1164-9.
 34. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29(5):1150-9.
 35. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(3):320-9.
 36. Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(4):692-5.
 37. Mégarbane B, Guerrier G, Blancher A, et al. A possible hypophosphatemia-induced, life-threatening encephalopathy in diabetic ketoacidosis: a case report. *Am J Med Sci* 2007;333(6):384-6.
 38. Liu PY, Jeng CY. Severe hypophosphatemia in a patient with diabetic ketoacidosis and acute respiratory failure. *J Chin Med Assoc* 2004;67(7):355-9.
 39. Rosenbloom AL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis and other acute devastating complications: recent observations. *Pediatr Diabetes* 2005;6(1):41-9.
 40. Rosenbloom AL. Hyperglycemic crises and their complications in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(1):5-18.
 41. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, et al. Zygomyces (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(6):517-25.
 42. Sherry NA, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2008;10(4):209-15.

Síndrome de Sjögren primária*

Primary Sjögren's syndrome

Rafael Santos Gomes¹, Renata Brandalise², Graziela Peluso Alba², Uri Adrian Flato³, João Elias de Moura Júnior⁴

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

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A apresentação clínica da síndrome de Sjögren (SS) primária é em sua grande maioria sutil, lenta e desafiadora, estando os sintomas presentes anos antes do correto diagnóstico. A avaliação dessa doença é de extrema importância para orientar o tratamento adequado, minimizando as complicações. O objetivo deste estudo foi auxiliar o médico generalista a reconhecer o quadro clínico mais característico (envolvimento glandular) e possível envolvimento sistêmico da doença.

CONTEÚDO: Artigos publicados entre 1980 e 2009 foram selecionados no banco de dados do Medline através das palavras-chaves: Sjögren, diagnóstico e tratamento, assim como as diretrizes internacionais foram buscadas no *link* <http://sumsearch.uthsca.edu>. Adicionalmente, referências destes artigos, capítulos de livros e estudos históricos foram avaliados.

CONCLUSÃO: A síndrome de Sjögren primária, também

é conhecida como síndrome "sicca" ou seca, está entre as três doenças sistêmicas autoimunes mais comuns. A maioria dos pacientes apresenta curso lento e benigno. A forma primária não está associada a outras doenças autoimunes. As manifestações iniciais podem ser inespecíficas com acometimento restrito das glândulas exócrinas e com poucos sintomas reumáticos.

Descritores: Diagnóstico, Síndrome de Sjögren, Tratamento.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The clinical presentation of primary Sjögren's (SS) syndrome is mostly subtle, slow and challenging, with symptoms present for years before the correct diagnosis. The assessment of this pathology is of paramount importance to guide appropriate treatment to minimize complications. The objective of this study was to assist the general practitioner to recognize the most common clinical feature (glandular involvement) and possible systemic involvement.

CONTENTS: Articles published between 1980 and 2009 were selected from the database MedLine via keywords: Sjögren, diagnosis and treatment, as well as international guidelines were sought on the *link* <http://sumsearch.uthsca.edu>. Additionally, references of articles, chapters of books and historical studies were evaluated.

CONCLUSION: The primary Sjögren syndrome, also known as syndrome "sicca or dry, is among the three diseases systemic autoimmune diseases more common. Most patients have slow and benign course. The primary form is not associated with other autoimmune diseases. The initial manifestations may be nonspecific with involvement restricted to exocrine glands and few rheumatic symptoms.

Keywords: Diagnosis, Sjögren syndrome, Treatment.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição de boca seca, o aumento de glândulas parótidas e ceratite que se tem acesso foi em 1892, quando Hadden, Leber, Mikulicz relataram um caso de um homem de 42 anos com aumento bilateral da glândula parótida e com infiltrado de células redondas nas glân-

1. Médico do Serviço de Reumatologia dos Hospitais Santa Catarina e Santa Isabel; Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Reumatologia/AMB; Professor de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Fundação Universidade Regional de Blumenau. Blumenau, SC, Brasil

2. Residente em Clínica Médica do Hospital Santa Isabel. Blumenau, SC, Brasil

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

4. Médico do Serviço de Reumatologia dos Hospitais Santa Catarina, Santa Isabel e Santo Antônio; Professor de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí; Mestre em Medicina. Blumenau, SC, Brasil

Apresentado em 03 de novembro de 2009

Aceito para publicação em 19 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Rafael Santos Gomes

Rua Antônio da Veiga, 140 – Victor Konder

89012-900 Blumenau, SC.

Fone: (47) 3321-0200

E-mail: gomesmed2002@ibest.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

dulas lacrimais. Gougerot em 1925 e Sjögren em 1933 associaram olho seco, boca seca e aumento das glândulas salivares à poliartrite e doença sistêmica. O oftalmologista sueco Henrik Sjögren descreveu a história clínica detalhada e os achados histopatológicos de 19 mulheres, com idade entre 29 e 72 anos, dessas 13 apresentavam provável AR com xerostalmia e xerofthalmia. O quadro clínico, assim como a forma atualmente reconhecida da síndrome foi descrito em 1956¹. Desde então vários estudos tem conduzido para o reconhecimento do quadro clínico, histopatológico, das características imunogenéticas e sorológicas da síndrome de Sjögren (SS)^{2,3}.

A SS está entre as três doenças sistêmicas autoimunes mais comuns, sendo a segunda doença reumatológica mais comum depois da AR^{1,4}. É definida como uma doença inflamatória crônica, sistêmica e autoimune, que acomete as glândulas exócrinas, principalmente lacrimais e salivares (envolvimento glandular). Pode ainda apresentar, com menor frequência, manifestações sistêmicas, com acometimento cutâneo, respiratório, renal, hepático, neurológico e vascular (envolvimento sistêmico)⁵⁻⁷.

Também é conhecida como síndrome “sicca” ou seca pela diminuição da secreção das glândulas lacrimais e salivares, consequente ao intenso infiltrado linfoplasmocitário dos tecidos acometidos⁵.

Pode ser classificada em primária e secundária. Nas formas primárias não está associada a outras doenças autoimunes, sendo observado um envolvimento mais sistêmico. A forma secundária é mais frequente e ocorre associada com doenças autoimunes reumáticas ou doenças difusas do tecido conjuntivo. As manifestações da síndrome “sicca” podem ser encontradas na AR, no lúpus eritematoso sistêmico (LES), na esclerose sistêmica, na cirrose biliar primária e em várias outras doenças reumáticas. A doença mais comumente associada à SS é a artrite reumatoide, na qual 5% dos pacientes apresentam a síndrome clinicamente evidente e 20% apresentam um quadro subclínico. Não há correlação entre a gravidade da AR com a SS. A ceratoconjuntivite seca é a manifestação predominante na forma secundária^{3,5,6,8,9}.

A SS geralmente é de progressão lenta, com acometimento restrito nas glândulas exócrinas e com poucos sintomas reumáticos. Na maioria dos pacientes, sintomas inespecíficos são encontrados oito a 10 anos antes do desenvolvimento dos sintomas típicos da doença. Em aproximadamente um terço dos pacientes com a forma primária há envolvimento sistêmico e apenas uma pequena porcentagem dos pacientes desenvolve neoplasia linfoide³.

O objetivo deste estudo foi auxiliar o médico generalista a reconhecer o quadro clínico mais característico (envolvimento glandular) e possível envolvimento sistêmico da doença.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a síndrome de Sjögren afete 1 a 2 milhões de pessoas nos Estados Unidos, sendo a maioria dos casos não diagnosticados. Estudos relatam prevalência de 1% a 4,2% na população^{5,10}.

Na forma primária da doença há grande diferença entre os dados encontrados na literatura, com prevalência estimada entre 0,3% e 3,5% da população. Isso ocorre devido as importantes diferenças metodológicas dos estudos publicados até o momento. Em estudo realizado na Grécia, no qual o diagnóstico foi baseado nos critérios do Consenso Americano-Europeu, encontrou-se prevalência de 0,09% e incidência de 0,005% por ano na população^{1,11,12}. Plesivnik e col.¹³ relataram incidência anual estimada de 0,004% na amostra estudada.

A SS pode ocorrer em todas as idades, mas afeta principalmente mulheres durante a quinta e sexta décadas de vida, com uma relação entre os sexos na proporção de 9:1^{1,5}.

Pacientes com SS têm maior probabilidade de desenvolver linfoma. O risco é equivalente para as formas primárias e secundárias, estimadas, em aproximadamente, 6,4 casos por 1000 pacientes, isto é, um risco 44 vezes maior que a população geral⁴.

DIAGNÓSTICO

A síndrome de Sjögren geralmente tem um curso variável e um amplo espectro de manifestações clínicas, além disso, muitos dos sintomas são inespecíficos. Devido a todos estes aspectos, o diagnóstico da doença geralmente é difícil e tardio. O reconhecimento precoce da doença pode prevenir muitas complicações relacionadas à hipofunção das glândulas (por exemplo: cáries, úlcera de córnea, etc.), além de permitir a vigilância clínica quanto ao desenvolvimento de manifestações extraglandulares mais graves e um tratamento apropriado^{14,15}.

Muitos critérios diagnósticos e classificações foram sugeridos para esta síndrome, porém nenhum havia sido validado e aceito universalmente até 1996, quando um grupo europeu publicou estudo multicêntrico que desenvolveu e validou critérios da classificação para a doença. Em 2002, após discussão e avaliação desses critérios entre especialistas americanos e europeus, uma versão revisada sobre os critérios diagnósticos foi apresentada à comunidade internacional de reumatologistas. Essa é a versão atualmente utilizada e ficou conhecida como Consenso Americano-Europeu, o qual inclui a avaliação de manifestações subjetivas e objetivas da síndrome seca, presença de autoanticorpos anti-Ro (SSA) e anti-La (SSB), além de achados histopatológicos de glândulas salivares menores (Tabela 1 e Quadro 1)¹⁶.

Tabela 1 – Critérios de classificação para síndrome de Sjögren¹⁶

-
- I. Sintomas oculares: resposta positiva para pelo menos uma das seguintes questões:
 Você tem olho seco, diariamente, persistentemente, há mais de 3 meses?
 Você tem a sensação recorrente de areia nos olhos?
 Você necessita do uso de lágrima artificial mais de 3 vezes ao dia?
- II. Sintomas orais: resposta positiva para pelo menos uma das seguintes questões:
 Você tem sensação de boca seca, diariamente, há mais de três meses?
 Você tem inchaço das glândulas salivares, recorrente ou persistente, enquanto adulto?
 Você frequentemente ingere líquidos para facilitar a deglutição, principalmente de alimentos secos?
- III. Sinais oculares: resposta positiva para pelo menos um dos seguintes testes:
 Teste de Schirmer (realizado sem anestesia): ≤ 5 mm em 5 minutos
 Escore de rosa bengala ou outro escore ocular: ≥ 4 de acordo com o escore de van Bijsterveld's
- IV. Alterações histológicas: escore focal* ≥ 1 na biópsia de glândulas salivares menores.
 Foco é definido como aglomerado de pelo menos 50 células mononucleares, enquanto que escore focal é definido como número de focos por 4 mm² de tecido glandular*.
- V. Envolvimento da glândula salivar: resposta positiva para pelo menos um dos seguintes testes:
 Cintilografia da glândula salivar: mostrando atraso na captação, redução da concentração e/ou atraso na excreção do contraste.
 Sialografia de parótida: com a presença de sialectasias difusas (padrão pontilhado, cavitário ou destrutivo), sem evidencia de obstrução nos ductos maiores.
 Fluxo salivar não estimulado: $\leq 1,5$ mL em 15 minutos
- VI. Autoanticorpos: presença de pelo menos um dos seguintes autoanticorpos séricos:
 Anti-Ro (SS-A)
 Anti-La (SS-B)
-

* Foco é definido como aglomerado de pelo menos 50 células mononucleares, enquanto que escore focal é definido como número de focos por 4 mm² de tecido glandular.

Quadro 1 – Regras para classificação¹⁶

<p>Síndrome de Sjögren primária: em pacientes sem doenças associadas, a forma primária pode ser definida segundo um dos itens abaixo: Presença de pelo menos 4 critérios, dos 6, desde que o critério IV ou o VI sejam positivos. Presença de pelo menos 3 dos 4 critérios objetivos (III, IV, V e VI)</p> <p>Síndrome de Sjögren Secundária: pacientes com doença estabelecida do tecido conjuntivo e: Presença do critério I ou II mais pelo menos dois dos seguintes critérios: III, IV e V</p> <p>Critérios de exclusão: Radioterapia de cabeça e pescoço no passado; Hepatite C; Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA); Linfoma pré-existente; Sarcoidose; Doença enxerto <i>versus</i> hospedeiro; Uso de fármacos anticolinérgicos (desde que os sintomas clínicos estejam presentes por período menor do que 4 vezes a meia vida do fármaco).</p>

ACHADOS COMPLEMENTARES

A rotina laboratorial revela anemia moderada de doença crônica em um quarto dos pacientes. Leucopenia é encontrada em 10% dos pacientes, mas trombocitopenia é infrequente. Hemossedimentação elevada é uma manifestação dos pacientes com síndrome de Sjögren muito comum (80% a 90%), porém os níveis de proteína C-reativa é normal. Hiperгамaglobulinemia é um achado laboratorial consistente, encontrado em 80% dos pacientes com SS primária^{5,6,17}.

Análises de parâmetros químicos e imunológicos da saliva

têm sido examinadas exaustivamente, mas os resultados são conflitantes e controversos. Estas análises oferecem pouco valor diagnóstico. Inúmeros testes estão disponíveis para avaliar diretamente a secreção glandular exócrina e/ou as sequelas da sua diminuição^{5,14}.

Autoanticorpos

Na SS a hiperreatividade das células B é expressa através da hiperгамaglobulinemia e da presença de complexos imunes e autoanticorpos na circulação sanguínea. Os autoanticorpos podem ser específicos para determinado órgão ou não, os específicos que podem ser encontrados

na síndrome incluem anticorpos para antígenos celulares dos ductos salivares, tireoide, mucosa gástrica, eritrócitos, pâncreas, próstata e células nervosas. Cerca de 60% dos pacientes com SS apresentam autoanticorpos não órgãos específicos, esses anticorpos incluem o fator reumatoide (FR), anticorpo antinuclear (FAN), anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B^{9,14}.

O sistema Ro/La é um complexo antigênico heterogêneo constituído por três diferentes proteínas (52 kDa Ro, 60 kDa Ro e 48 kDa La) e quatro pequenas partículas do RNA¹⁸. A função do sistema Ro/La é desconhecida. Os anticorpos anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B estão presentes em aproximadamente 95% e 87% dos pacientes com a forma primária da síndrome, respectivamente. Esses autoanticorpos não são específicos para síndrome de Sjögren, mas podem ser encontrados em outras doenças autoimunes (ex: LES, AR, polimiosite) e em pessoas saudáveis^{9,14}. Anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B estão associados com doença de início precoce e de longa duração, com aumento recorrente das glândulas parótidas, com maior frequência de manifestações extraglandulares e com infiltração linfocitária mais intensa nas glândulas salivares menores⁷.

Outros autoanticorpos não específicos têm sido descritos na literatura em pacientes com SS primária, incluindo anticentrômero, antimitocôndria, anticorpos antifosfolípidos, anticitoqueratina, n-RNP e anticorpos contra os receptores muscarínicos M3². Alguns deles podem estar associados com manifestações clínicas particulares, como o anticentrômero com fenômeno de Raynaud e o antimitocôndria com acometimento hepático¹⁹.

Teste de Schirmer

É usado para avaliar a secreção lacrimal pelas glândulas lacrimais. O teste é feito com tiras de papel filtro de 30 mm de comprimento. Esta tira é encaixada na pálpebra inferior com o restante do papel pendurado. Após 5 minutos é medido o comprimento do papel que está úmido. Se este comprimento for menor do que 5 mm em 15 minutos é uma forte indicação de diminuição de secreção. A presença de diminuição na secreção lacrimal; entretanto, não é diagnóstico para ceratoconjuntivite seca^{5,14}.

Teste de rosa bengala

A instilação de rosa bengala, uma anilina que permanece no epitélio desvitalizado ou lesado, pode revelar lesão de células epiteliais da córnea e da conjuntiva. O exame consiste na aplicação de solução de rosa bengala a 1% no fórnice inferior de cada olho. Após o paciente piscar algumas vezes, o oftalmologista realiza o exame através de uma lâmpada de fenda e mostra pontos ou filamentos de ceratite¹⁴.

Van Bijsterveld criou uma escala de graduação para a colo-

ração com rosa bengala que divide a superfície ocular em três zonas: conjuntiva bulbar nasal, córnea e conjuntiva bulbar temporal. Cada zona é avaliada pela densidade da coloração no valor de zero a 3, sendo zero a ausência do corante e 3 sua impregnação confluenta. A soma dos pontos das três regiões do olho pode definir a presença de ceratoconjuntivite seca^{14,20}.

Determinação do tempo de ruptura do filme lacrimal (teste *Break up time-fluoresceine* - BUT)

A determinação do tempo de ruptura do filme lacrimal é outra avaliação útil. Uma gota de fluoresceína a 1% é aplicada no fórnice inferior de cada olho, pede-se para o paciente piscar uma ou duas vezes e depois ficar sem piscar. O tempo entre a última piscada e o aparecimento de áreas escuras não fluorescentes no filme lacrimal é avaliado à lâmpada de fenda. Uma ruptura muito rápida do filme lacrimal indica anormalidades nas camadas de mucina e lipídeos (abaixo de 5 segundos significa olho seco, entre 5 e 10 segundos é suspeito e acima de 10 segundos é normal)^{5,21}.

Sialometria

A sialometria mede a taxa de fluxo salivar, com ou sem estimulação, para a parótida, ou glândulas salivares maiores individualmente, ou para a produção total de saliva. Pacientes com SS têm redução do fluxo salivar. Entretanto, a medida deste fluxo depende de vários fatores, como a idade, o sexo do paciente, o uso de fármacos e a hora do dia. Portanto, um variado espectro de taxas de fluxo é encontrado em indivíduos normais e não tem valor por si só para o diagnóstico de Sjögren^{5,14}.

O teste preconizado pelo Consenso Americano-Europeu de critérios diagnósticos é a medida do fluxo salivar sem estimulação. O paciente deve coletar toda sua saliva em um tubo graduado durante 15 minutos. O fluxo é considerado baixo quando inferior a 1,5 mL. O paciente deve estar em jejum, estar sem fumar e não ter feito qualquer higiene oral por pelo menos uma hora antes do exame²¹.

Sialografia

A sialografia é um método radiográfico para avaliar alterações anatômicas no sistema ductal das glândulas salivares. O estudo sialográfico mostra um aumento na incidência de sialectasias nos pacientes com síndrome de Sjögren. A sialografia é tão sensível e específica, quanto a biópsia de glândula salivar menor para o diagnóstico de SS primária. A sialografia da parótida é realizada com a cateterização do ducto parotídeo, seguida da instilação de contraste. Pacientes com SS apresentam distorções grosseiras dos ductos salivares, com retenção de contraste^{9,14}.

Cintilografia

A cintilografia fornece uma avaliação funcional de todas as glândulas salivares através da observação da taxa de captação e da densidade de tecnécio pertecnétato 99 m e o tempo de aparecimento na boca durante 60 minutos, após injeção por via venosa. Nos pacientes com SS a captação do contraste pelas glândulas e a secreção de saliva contrastada está atrasada ou ausente. Cintilografia anormal se correlaciona com diminuição no fluxo salivar, com a sialografia e com a intensidade do infiltrado linfocitário na glândula salivar menor. Anormalidades na cintilografia são altamente sensíveis, mas não específicas da doença. O estudo europeu que avaliou os testes diagnósticos orais e oculares na SS mostrou sensibilidade de 87,2% e especificidade de 79% para este exame^{5,21}.

Biópsia de glândula salivar menor

A biópsia de glândula salivar menor serve como a pedra angular no diagnóstico da SS. Ela pode ser muito específica se for obtida através de mucosa aparentemente normal, incluir 5-10 glândulas separadas por tecido conjuntivo e demonstrar sialoadenite linfocítica focal, que é definida como agregados múltiplos e densos de 50 ou mais linfócitos (1 foco) na maior parte da amostra avaliada^{14,22}.

QUADRO CLÍNICO

A maioria dos pacientes apresenta curso lento e benigno. As manifestações iniciais podem ser inespecíficas e, usualmente, o diagnóstico é retardado por aproximadamente seis anos. As manifestações podem ser divididas em acometimentos de glândulas exócrinas e de tecidos extraglandulares^{1,5}.

Manifestações glandulares

Envolvimento ocular: ocorre diminuição da produção de lágrimas devido à destruição do epitélio conjuntival da córnea e do bulbo, determinando a ceratoconjuntivite seca. Esta se apresenta com início insidioso em período de vários anos. Os sintomas variam e frequentemente pioram à noite. Os pacientes queixam-se de sensação de queimação, areia ou prurido abaixo das pálpebras, dificuldade para piscar os olhos, vermelhidão e fotossensibilidade. As complicações incluem ulceração de córnea e blefarite de repetição^{6,14}.

Envolvimento orofaríngeo: ocorre importante diminuição da produção de saliva pelas glândulas salivares, resultando em xerostomia, que é resultado da destruição das glândulas salivares^{5,23}.

Os pacientes queixam-se de dificuldade em deglutir alimentos, inabilidade para falar continuamente, mudança de sensação do paladar, sensação de queimação nos lábios, histórico de aumento de cáries dentárias e problemas com degaste dentário¹.

As principais complicações da xerostomia são: perda dos dentes e candidíase oral²⁴.

O exame físico demonstra mucosa oral eritematosa e seca, cáries dentárias, atrofia das papilas filiformes no dorso da língua. Em 60% dos pacientes com SS primária ocorre aumento da glândula salivar maior ou parótida. Em muitos pacientes este aumento ocorre esporadicamente, enquanto outros têm aumento persistente e crônico, pode ter início unilateral, mas frequentemente é bilateral^{6,14}.

Importante salientar que os dentistas são os primeiros profissionais da saúde a identificarem sinais e sintomas da SS²⁵.

Outras manifestações glandulares: pode afetar o trato respiratório superior, bem como a orofaringe e causar bronquite recorrente e pneumonite, pode também ocorrer diminuição da função pancreática exócrina e hipocloridria. As mulheres podem se queixar de secura vaginal e dispareunia devido ao comprometimento das glândulas vaginais^{1,5}.

Manifestações extraglandulares

Manifestações sistêmicas são vistas com frequência na SS primária e podem incluir sintomas constitucionais como fadiga, febre baixa, mialgia e artralgia, bem como o envolvimento de outros órgãos. Estas manifestações podem ser divididas em duas grandes categorias¹⁴:

1. Envolvimento epitelial do órgão, como por exemplo, nefrite intersticial, envolvimento hepático e bronquiolites obstrutivas. É o resultado da invasão linfocítica no epitélio dos órgãos, e podem aparecer na doença inicial e têm curso benigno^{6,14}.
2. Manifestações extraepiteliais, como por exemplo, púrpura palpável, glomerulonefrite e neuropatia periférica são produzidas pela deposição de complexos imunes resultantes da hiperreatividade das células B. Estes são associados com maior morbidade e risco aumentado para desenvolvimento de linfoma^{6,14}.

Manifestações articulares: 50% dos pacientes com a doença primária desenvolvem artrite durante o curso da doença. A artrite pode preceder as manifestações secas. Os sinais e sintomas incluem artralgia, rigidez matinal, sinovite intermitente e poliartrite crônica que pode levar a artropatia de Jaccoud. Usualmente radiografias das mãos não revelam alterações erosivas⁶.

Manifestações cutâneas: a maioria das lesões cutâneas é menos grave que as manifestações orais, oculares e musculoesqueléticas²⁶.

As principais manifestações cutâneas incluem púrpura, eritema anular e eritema pérmio-símile. Na histopatologia, lesões vasculares inflamatórias são frequentemente detectadas. Dois tipos de eritema anular podem ser observados:

edematoso e atrófico. Este último é muito semelhante com a esclerodermia sistêmica. As lesões cutâneas da SS primária, especialmente o eritema anular edematoso e a púrpura, possuem associação com anti-SS-A/RO e SS-B/La anticorpos²⁷. O fenômeno de Raynaud é a manifestação cutânea mais comum, ocorre em 35% dos casos da doença primária. Usualmente precede as manifestações “sicca” por muitos anos. Os pacientes apresentam edema das mãos além de anormalidades capilares periungueais não específicas, sem desenvolver telangiectasias ou úlceras digitais. Outras manifestações cutâneas incluem vitiligo, alopecia e lesões papulares^{1,27}.

Embora raras, as lesões embólicas e trombóticas, bem como vasculite necrotizante também podem ocorrer²⁴. As figuras 1 e 2 demonstram lesões cutâneas causadas por vasculite necrotizante antes e após o tratamento. Além disso, há descrição que mães com SS podem dar à luz a bebês com lúpus neonatal²⁹.



Figura 1 – Vasculite necrotizante antes do tratamento da síndrome de Sjögren primária



Figura 2 – Vasculite necrotizante após o tratamento da síndrome de Sjögren primária

Manifestações pulmonares: como a SS é uma epitelite autoimune, não deveria ser surpresa os pacientes apresentarem doença pulmonar³⁰. Fibrose intersticial pulmonar e xerotraqueia são as manifestações pulmonares mais comuns na SS primária. Mais raramente pode-se citar a hipertensão arterial pulmonar, linfoma pulmonar, pneumonite intersticial linfocítica, amiloidose e pleurite^{31,32}.

O envolvimento pulmonar significativo afeta aproximadamente 10% dos pacientes e pode ser a primeira manifestação da doença³³. Manifestações da traqueia e pleura têm sido descritas, mas frequentemente não apresentam importância clínica. Os pacientes podem apresentar tosse secundária devido à secura da mucosa traqueobrônquica (xerotraqueia) ou dispneia, devido à obstrução do fluxo aéreo ou doença pulmonar intersticial. Mas, raramente, a xerotraqueia é causa de infecção e doenças obstrutivas. O infiltrado linfocítico do parênquima pulmonar começa com uma alveolite linfocítica na maioria dos pacientes com SS primária^{1,5,34}. Derrame pleural é usualmente encontrado na doença secundária. A maior complicação da doença é o desenvolvimento do linfoma pulmonar. Assim, deve-se considerar o diagnóstico de SS em diferentes situações clínico-patológicas³³.

Em estudo, as anormalidades vistas nas radiografias de tórax foram de 20% e na tomografia de 50%. As principais alterações nas radiografias foram: opacidades reticulares e lineares, consolidação, imagem em “favo de mel”, cistos pulmonares e bronquiectasias. As principais alterações tomográficas foram: infiltrado intersticial interlobular, intralobular e peribroncovascular, anormalidades centrolobulares, consolidação, pequenos e grandes nódulos, cistos pulmonares, bronquiectasias, imagem em “favo de mel”³⁵.

Manifestações gastrintestinais e hepatobiliares: os pacientes frequentemente queixam-se de disfagia devido a secura da faringe e esôfago ou devido a motilidade esofágica anormal. Náuseas e dor no epigástrio são comuns. Os sintomas gástricos são atribuídos à gastrite atrófica crônica. Pancreatite aguda ou crônica tem sido raramente reportada, apesar de o envolvimento pancreático subclínico ser comum como ilustra o achado de hiperamilasemia em 25% dos pacientes. A associação com doença hepática crônica é bem estabelecida. Em 25% dos casos há hepatomegalia, em 5% anticorpos antimitocôndrias, e em 70% elevação de transaminases e fosfatase alcalina. Há alta incidência da doença secundária em pacientes com cirrose biliar primária, em 50% dos pacientes com esta doença há manifestações “sicca”, com 10% delas graves.

Anticorpo antimitocôndria é o mais sensível indicador de cirrose biliar primária em pacientes com SS primária^{14,34,36}. Alguns autores afirmam a detecção desse anticorpo, com ou sem elevação das enzimas hepáticas é forte indicativo de doença hepática precoce³⁷.

Envolvimento renal: o envolvimento renal clinicamente significativo é observado em 5% dos casos da doença primária, pode ocorrer nefrite intersticial ou glomerulonefrite, embora o envolvimento glomerular na SS primária seja raro. A mais comum lesão histopatológica é um infiltrado linfocítico intersticial com atrofia tubular e fibrose^{38,39}.

O envolvimento subclínico do túbulo renal é visto em um terço dos pacientes, observando teste de acidificação urinária anormal. Acidose tubular distal pode ser clinicamente silenciosa, mas se não tratada pode levar a cálculos renais, nefrocalcinose e comprometimento da função renal. Pode ocorrer cólica renal recorrente e/ou fraqueza muscular hipocalêmica. A doença pode estar relacionada com cistite intersticial, uma doença não bacteriana da bexiga produzindo sintomas constantes ou intermitentes como noctúria, dor suprapúbica ou perineal. Menos comumente pode ocorrer acidose tubular proximal (síndrome de Fanconi) e glomerulonefrites membranosa ou membranoproliferativa vascular. A vasculite é observada em 5% dos casos. Afeta pequenos e médios vasos e é manifestada mais frequentemente como púrpura, urticária recorrente, úlcera cutânea e mononeuropatia múltipla^{5,6,8}.

Em estudo, 16 dos 60 pacientes diagnosticados com SS, apresentavam evidências de acometimento renal. Três pacientes possuíam acidose tubular renal e 12 deles, proteinúria patológica. Oito deles tinham moderado decréscimo da função renal. Somente quatro pacientes dos 16 apresentaram evidências clínicas de doença renal, sugerindo assim uma alta prevalência de envolvimento renal subclínico em pacientes com SS⁴⁰.

A SS pode apresentar uma desregulação do sistema IgA, com conseqüente deposição dessa imunoglobulina no rim. Assim, a nefropatia por IgA pode ser uma das complicações do depósito de IgA. Não foi relatado nenhum caso de doença de lesão mínima com depósito glomerular de IgA associado à SS¹.

Envolvimento neuromuscular: as manifestações neurológicas incluem neuropatia sensitivo-motora periférica, como conseqüência de vasculite de pequenos vasos (Figura 2). A neuropatia cranial, usualmente afetando nervos isolados, como trigêmeo ou ótico, tem sido bem documentada. Estudo revela que um décimo dos pacientes com SS possui neuropatia periférica, que decorre de infiltrado inflamatório vascular ou perivascular, com ou sem necrose, em biópsias de nervos periféricos^{41,42}.

Outras manifestações

Paralisia hipocalêmica pode ser a primeira manifestação da SS, porém é rara. Quando associada à acidose tubular renal, reduz a função renal⁴³.

Muitos pacientes queixam-se também de mialgia e artralgia, porém miosite e artrite são raras. Embora rara, a mio-

site por corpos de inclusão pode ser vista em pacientes com SS primária e afeta principalmente as mulheres. A clínica e a patologia não diferem quando comparada com a mio-site por corpos de inclusão idiopática. Um mecanismo autoimune comum é observado nessas duas doenças, porém conclusões definitivas não podem ser tiradas^{44,45}.

Uma variedade de manifestações do sistema nervoso central (SNC) tem sido descritas, incluindo hemiparesia, déficit hemisensorial, tonturas, doença do movimento, mielopatia transversa, lesão cerebral difusa, meningite asséptica e demência. O envolvimento do SNC foi detectado em 8% dos pacientes observados num período de 5 anos⁴⁶.

A mielopatia na SS pode se apresentar como: Brown-Séquard, mielite aguda transversa e mielopatia progressiva. A predominância ocorre em mulheres, com média de idade aproximada de 48 anos. Os pacientes podem apresentar paraparesias ou paraplegias, resultado de lesões nos níveis torácicos ou cérvico-torácicos. A mielite transversa aguda parece ser a mais comum manifestação de envolvimento medular, com dor intensa no pescoço e na região interscapular, além de déficit motor. Já a mielopatia inicia com sintomas sensoriais unilaterais abaixo do nível da lesão, incontinência esfinteriana e problemas na deambulação. Diagnóstico diferencial deve ser feito com envolvimento do SNC no lúpus e infecção por HTLV. O tratamento recomendado é a associação de corticoides e ciclofosfamida⁴⁷. Disfunção cerebral pode ser focal ou multifocal, de acordo com o número e localização das lesões⁴⁸.

Depressão e ansiedade são as manifestações psiquiátricas mais comuns na SS primária⁴⁹.

Outra desordem neurológica descrita é a esclerose múltipla. Estudo revela que a ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio detectou pequenas lesões subcorticais em 51,3% dos pacientes com SS primária. Também afirma que a RNM geralmente é anormal, porém os achados são inespecíficos⁵⁰. Relatos indicam que o envolvimento do SNC pode ser precedido de miosite e bexiga neurogênica (devido ao acometimento de medula posterior). O diagnóstico no caso em questão foi feito por RNM, análise do líquido, eletroencefalograma e angiografia. A RNM mostrou-se mais sensível, enquanto a angiografia o exame mais específico. O tratamento baseou-se em corticoides e ciclofosfamida, sem resposta efetiva⁵¹.

Porém há necessidade de estudos controlados para estimar mais precisamente a prevalência de lesões do SNC na síndrome de Sjögren⁵².

Envolvimento da tireoide: as doenças autoimunes da tireoide têm sido descritas em muitos casos de SS primária. Em estudo, 50% dos pacientes apresentavam anticorpos antitireoideanos e sinais de função tireoidiana alterada, refletidas pelo nível elevado de TSH⁵³.

A coexistência de tireoidite e SS é frequente e sugere uma genética comum ou fatores ambientais predisponentes com mecanismos patológicos semelhantes. Síndrome de Sjögren é 10 vezes mais comum em pacientes com tireoidite autoimune e esta é nove vezes mais frequente em pacientes com SS. Hipotireoidismo foi a desordem mais comum encontrada em *follow-up*⁵³.

Estudo revela que a clínica e os achados laboratoriais de doença tireoidiana são bem similares entre pacientes que possuem tireoidite crônica/SS e aqueles que possuem tireoidite crônica sem SS⁵⁴.

Além disso, dados sugere uma deficiência central no eixo adrenal (hiporresponsividade da hipófise ao CRH e também baixa resposta da adrenal ao ACTH) e gonadal (atraso na resposta do LH e FSH ao fator estimulante)⁵⁵.

IMUNOPATOLOGIA

A SS primária é uma doença autoimune crônica idiopática caracterizada por afetar preferencialmente glândulas lacrimais e/ou salivares, exocrinopatia e manifestações sistêmicas. A histopatologia é determinada por um infiltrado linfocitário focal, levando a destruição das glândulas lacrimais e salivares, resultando em ceratoconjuntivite *sicca*, devido à diminuição da camada lipídica lacrimal e xerostomia⁵⁶.

O infiltrado glandular na SS é composto por linfócitos T CD 4 +, periductal, com frequente ocorrência de centros germinativos ectópicos, células B, infiltrado no epitélio ductal, sialadenite mioepitelial e plasmócitos⁵⁷.

O infiltrado celular (células T, células B e plasmócitos) interfere com a função glandular em vários pontos: destruição dos elementos glandular por mecanismos célula-mediados; secreção de citocinas que ativam vias do tipo I e II de interferons; produção de autoanticorpos que interferem com receptores muscarínicos tipo M3 e secreção de metaloproteinasas (MMP) que interferem com a interação da célula glandular com a matriz extracelular, na qual é necessária para a função glandular adequada⁵⁸.

As citocinas mais proeminentes na SS detectadas em glândulas salivares dos pacientes são: IL-1, IL-6, IL 10, fator de crescimento transformador (TGF- β), interferon- γ e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Tem sugerido que citocinas das células T helper tipo I (Th1) como, IFN- γ e IL-2, além de IL -10; IL-6 e TGF- β , podem ser importantes na indução e/ou manutenção da doença, enquanto as citocinas da célula do tipo II-Th-2, em associação com notável acúmulo de células B nas glândulas salivares labiais podem estar envolvidas na progressão da doença. Sugere-se que o TGF- β seja uma importante citocina imunorreguladora na qual a ausência pode levar ao desenvolvimento de doença sistêmica autoimune⁵⁶. A participação das IL-1 β e TNF- α levam a inibição da atividade neurológica local

– impedindo a liberação de neurotransmissores; inibição do arco reflexo neural – impedem atividade sensitiva neural da superfície ocular e alteram o metabolismo de hormônios sexuais aumentando a transformação de andrógenos em estrógenos^{59,60}.

A evidência demonstra forte associação genética de suscetibilidade para SS⁶¹. A observação de agregação de doenças autoimunes em familiares de pacientes com SS suporta um componente genético na etiologia da doença⁶². Os dados sugerem um componente autossômico dominante⁶³.

O mais relevante complexo maior de histocompatibilidade (MHC) são os genes da classe II, especificamente o antígeno leucocitário humano (HLA) DR e DQ alelos.

Pacientes de diferentes etnias exibem diferentes genes HLA associados. O *haplotype* HLA pode influenciar na gravidade de doença autoimunes. Na SS tem sido observado que paciente com DQ1/DQ2 alelos tem uma doença mais grave do que pacientes com qualquer outra combinação de HLA- DQ. Já pacientes com DR3/DR2 têm sido indicados com um possível marcador para maior atividade imune na Finlândia⁶⁴.

Os autoanticorpos característicos da SS, Anti Ro/SSA e Anti La/SSB, tem associação com alelos DR3, DQA e DQB, principalmente entre Anti Ro/SSA e DR3/DR2⁶⁴.

A produção e persistência de autoanticorpos nas condições autoimunes é consequência de desregulação imune com resultante quebra da tolerância⁵⁶.

Os anticorpos Anti Ro e Anti La na lágrima apresentam fraca correlação com níveis séricos. Maiores concentrações de Anti Ro e La na lágrima têm correlação com a gravidade da ceratoconjuntivite seca (mas não tanto com níveis séricos). Isso nos faz pensar em fatores etiopatogênicos locais. A SS parece ser uma complicada doença poligênica com vários genes interagindo com fatores ambientais⁶⁵. A infecção viral é um dos mais comuns fatores ambientais envolvidos⁶⁶.

A imunopatogênese da SS é complexa e os fatores desencadeantes e de perpetuação autoimune são ainda desconhecidos. Recentes estudos têm demonstrado novas descobertas no mecanismo da doença e, por consequência, novas estratégias no seu tratamento⁶⁷.

TRATAMENTO

Até o momento não há nenhum tratamento capaz de modificar a evolução da SS. A terapêutica é baseada na substituição sintomática ou estimulação da secreção glandular, usando medicação tópica ou oral⁶⁸.

A terapêutica dos medicamentos pode ser dividida em quatro grupos de acordo com o seu princípio: repositores, tópicos ou orais, imunomoduladores, imunossuppressores e biológicos.

Os agentes substituidores têm a finalidade de aliviar as manifestações oculares e orais da doença, caracterizada por secura da mucosa. Para repor o déficit de secreção têm-se as lágrimas e salivas artificiais. O tratamento da manifestação oral inclui, visitas regulares ao dentista, intensa higiene oral, soluções fluoradas ou antibacterianas para bochecho para prevenção e tratamento de infecções, saliva artificial e uso tópico ou sistêmico de medicamento estimulante da secreção salivar^{7,69,70}. Os agentes colinérgicos, estimulantes do receptor M3 muscarínico, pilocarpina (5 mg três vezes ao dia) e cimevelina (30 mg/dia) ajudam os pacientes que tem função salivar residual^{7,70,71}.

O tratamento da manifestação ocular inclui higiene local, lágrimas artificiais, agentes estimuladores, bromhexin, anti-inflamatórios tópicos, ciclosporina tópica a 0,05% e corticoides^{70,72,73}. Entretanto, a substituição, e principalmente os colírios (metilcelulose, hipromelose em gel à noite ou em viagem prolongada), são ainda os mais importantes recursos para alívio dos sintomas de secura (estes devem ser hipotônicos e sem conservantes)⁷². Medidas gerais também são importantes e não devem ser esquecidas: evitar exposição prolongada ao monitor de televisão ou computadores, óculos com protetores laterais, evitar ambientes secos como aviões, ar condicionado e medicamentos tricíclicos.

Os imunomoduladores antimaláricos, preferencialmente a hidroxicloroquina (HCQ) é usada com sucesso para o tratamento da artralgia, mialgia e sintomas constitucionais⁵. Estudo inicial aberto demonstrou melhora na hiperreatividade imunológica, com a hipergamaglobulinemia e nível de autoanticorpos. No entanto, são necessários estudos prospectivos e duplamente encobertos para avaliar a eficácia em longo prazo de HCQ na prevenção de manifestações extraglandulares e linfoma⁷⁴.

A terapêutica imunossupressora é reservada para manifestações extraglandular grave órgão específico (sistema vascular, neurológico, renal, hematológico e pulmonar) com pulsoterapia de corticoide, ciclofosfamida, azatioprina e clorambucil^{5,75}.

Os agentes biológicos, nova opção terapêutica, tem como princípio agir no controle da SS primária em moléculas e células envolvidas na sua fisiopatogenia.

Podem-se dividir os agentes biológicos em quatro grupos conforme o mecanismo alvo: anticélulas B, anticélula T, anticitocinas e anticomplemento (Quadro 2).

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico de linfócitos B anti-CD 20 promissor no tratamento da SS grave com complicações sistêmicas^{5,22}. A indicação clínica para uso da terapêutica anticélula B são: síndrome sicca, disfunção de glândula salivar, artrite grave/polissinovite, neuropatia periférica, glomerulonefrite, vasculite crioglobulinêmica, esclerite refratária, citopenia severa e linfoma de células B⁵³.

Quadro 2 – Agentes biológicos e mecanismos de ação

Alvos	Medicamentos	Mecanismos de Ação
Anticélulas B	Rituximabe	Anti-CD 20 quimérico
	Ocrelizumabe	Anti-CD 20 humanizado
	Epratuzumabe	Anti-CD 22
	Belimumabe	Anti-BAFF
Anticélulas T	Efalizumabe	Anti-CD 11 ^a
	Alefacept	Anti-CD 2
	Abatacept	Anti CD 80/86
Anticitocinas	Infliximab	Anti-TNF
	Etanercept	Anti-TNF
	Tocilizumab	Anti-IL 6
	Outros	Anti-IL10 Anti-IL17 Anti-IFN alfa
Anticomplemento	Eculizumab	Anti-C5a/C5b-9

A tolerabilidade e a segurança de rituximabe estão bem estabelecidas em estudos de revisão de linfoma de células B e estudos clínicos de AR. A reação adversa mais frequente são reações infusionais de 30% a 35%, geralmente leves a moderadas^{5,22}. Os casos graves estão relacionados à doença do soro⁵³.

Não há dados sugestivos de infecções oportunistas ou desenvolvimento de neoplasia. A neutropenia está presente em 8% dos pacientes tratados para linfoma.

Devido ao rituximabe ser um anticorpo quimérico, anticorpos anti-quiméricos humanos são relatados em 9% dos pacientes tratados para artrite reumatoide, porém com raros eventos adversos. Há relatos de casos isolados de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em pacientes com LES⁵³.

As contra-indicações absolutas para uso de medicação são: insuficiência cardíaca classe III/IV, infecções sérias ativas, sepse, gestação, lactação e alergia conhecida ao medicamento. As precauções devem incluir o rastreamento de infecção pelos vírus da hepatite B e inumodeficiência humana (HIV), neutropenia, hipogamaglobulinemia e quadro prévio ou recente de envolvimento do SNC⁵³.

PROGNÓSTICO

As manifestações extraglandulares da SS ocorrem de 30% a 50% dos pacientes e quanto maior o tempo de acompanhamento, mais comum é a frequência desse achado^{76,77}. Esta apresentação da doença é relacionada à maior prevalência de autoanticorpos, hipocomplementenemia e crioglobulinemia como marcadores imunológicos além de sialoadenite grau III/IV e diminuição dos valores de C4⁷⁷.

O risco para o desenvolvimento de doença hematológica maligna, linfoma em pacientes com SS é maior do que na população geral, variando de 8,7 para 44,4 vezes superior

res^{76,77}. Entretanto, somente 5% dos pacientes irão desenvolver a complicação hematológica⁷⁶. Os fatores de risco são: aumento de volume das parótidas, esplenomegalia, adenopatias, vasculite cutânea, sialoadenite, Anti SSA/SSB positivos; hipoglobulinemia, paraproteinemia monoclonal circulante, diminuição dos valores de C3, C4 e CH50; crioglobulinemia mista, púrpura, diminuição de linfócitos CD 4 +, linfocitopenia e aumento de b2-microglobulina^{76,77}.

Os aspectos clínicos da doença linfoproliferativa na SS são de linfoma não-Hodgkin's em 4,3% dos casos, com média de idade de 58 anos e tempo médio do diagnóstico ao linfoma de 7,5 anos⁷⁶. A apresentação histológica mais comum é o linfóide tecidual associado à mucosa (MALT) e linfoma monocitoide de células B, ambos os subtipos de linfoma de células B de zona marginal^{5,78}. A sobrevida do pacientes com linfoma MALT é de 85% a 95% em cinco anos.

O prognóstico de vida dos pacientes com SS primário não é diferente da população em geral com risco estandarizado de mortalidade de 0,71 a 2,07. As causas mais frequentes de mortalidade são doenças cardiovasculares, neoplasias não hematológicas, neoplasias hematológicas, infecções e a própria doença. Em 20% dos casos, as causas são distintas das mencionadas (natural, acidentes)⁷⁷.

Os fatores preditores de mortalidade são: aumento de volume de parótida, sialoadenite Grau III/IV, esplenomegalia, adenopatia, doença linfoproliferativa, púrpura palpável, hipocomplementenemia (C3, C4), vasculite e crioglobulinemia. Os dois maiores parâmetros de sobrevida nos pacientes com SS primária são hipocomplementenemia, especialmente a diminuição do nível sérico de C4 e crioglobulinemia^{76,77}.

A partir dos dados conhecidos da literatura sobre os fatores que influenciam a sobrevida dos pacientes com SS primária, sugere-se uma classificação prognóstica composta de dois grupos. Os pacientes do tipo I com maior risco de mortalidade e tipo II com menor risco. Aproximadamente 80% dos todos os casos são classificados no tipo II⁷⁶. Os achados clínicos que se devem atentar no momento do diagnóstico são as alterações graves das glândulas salivares, manifestações extraglandulares prévias ou atuais no diagnóstico principalmente a vasculite e as manifestações associadas à doença linfoproliferativa (adenopatia, esplenomegalia)⁷⁷.

Mais importante que as manifestações clínicas são as alterações imunológicas no momento do diagnóstico para o prognóstico. Do maior para o menor grau de importância são consumo de complemento, crioglobulinemia mista, linfopenia de CD 4, banda monoclonal em eletroforese de proteínas, fator reumatoide positivo (FR +) e hipergamaglobulinemia (aumento de IgM)⁷⁷.

Dessa forma, baseado na classificação dos pacientes no momento do diagnóstico, o paciente do tipo I necessita de um acompanhamento mais frequente, maior uso de medicações imunossupressoras e biológicas, apresenta maior risco de inter-

nação e pior prognóstico. Ao contrário, pacientes classificados no tipo II pode ter intervalos maiores entre as consultas; maior necessidade de medicações analgésicas e imunomoduladoras, menores riscos de complicações e internação.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Várias doenças podem mimetizar os sintomas da SS, entre elas podem-se citar a amiloidose, as lipoproteinemias, a doença crônica do enxerto *versus* hospedeiro, as infecções virais por HIV, HTLV, VHC. Estas doenças entram como critérios de exclusão na sua classificação^{5,79}.

A causa de aumento de volume bilateral das glândulas parótidas pode estar relacionada à parotidite recorrente da infância, sarcoidose, diabetes *mellitus*, cirrose, pancreatite crônica, acromegalia, hemocromatose, alcoolismo, hipogonadismo, infecções por *influenza*, *Epstein-Barr*, *coxsackie A* e citomegalovirus^{5,8}.

O aumento unilateral pode estar relacionado à neoplasia de glândula salivar, infecções bacterianas, sialoadenite crônica e sialolitíase. A disfunção neuropática das glândulas por esclerose múltipla, neuropatia craniana do sétimo par devido à vasculite, ou paralisia de Bell, ou idiopática podem ser relacionadas como diagnóstico diferencial⁸.

Os medicamentos anti-hipertensivos (betabloqueadores), psiquiátricos (benzodiazepínicos) e parassimpaticolíticos podem causar sintomas de xerostomia, além de fatores psicogênicos, desidratação, irradiação (radioterapia) e agenesia ou malformação de glândulas salivares^{5,8}.

REFERÊNCIAS

1. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005;366(9482):321-31.
2. Rehman HU. Sjögren's syndrome. *Yonsei Med J* 2003;44(6):947-54.
3. Moutsopoulos HM, Shused TM, Mann DL, et al. Sjögren's syndrome (Sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med* 1980;92(2 Pt 1):212-26.
4. Mahoney EJ, Spiegel JH. Sjögren's disease. *Otolaryngol Clin N Am* 2003;36(4):733-45.
5. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. In: Hochberg MC, (editor). *Rheumatology*, 2003. p. 1431-43.
6. Fox R, Creamer P, Moscella SL. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: exocrine gland disease. *Up to Date* maio/2007.
7. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(5):252-61.
8. Sato E. *Reumatologia, guias de medicina ambulatorial e hospitalar*. UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina 2004;155-62.
9. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 1999;32(5):843-60.
10. Sanchez-Guerrero J, Perez-Dosal MR, Cardenas-Velazquez F, et al. Prevalence of Sjögren syndrome in ambulatory

- patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatology* 2005;44(2):235-40.
11. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology* 2006;45(2):187-91.
 12. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997;56(9):521-5.
 13. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, et al. Incidence of primary Sjögren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):874-6.
 14. Kassin SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164(12):1275-84.
 15. Kruszka P, O'Brian RJ. Diagnosis and management of Sjögren's syndrome. *Am Fam Physician* 2009;79(6):465-70.
 16. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-8.
 17. Manthorpe R. Sjögren's syndrome criteria. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):482-4.
 18. Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 2005;38(1):55-63.
 19. Routsias JG, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome--study of autoantigens and autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32(3):238-51.
 20. Brasil MVOM, Brasil OFM, Vieira RP, et al. Análise do filme lacrimal e sua relação com a largura da fenda palpebral e a exoftalmia na oftalmopatia de graves. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68(5):615-8.
 21. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53(10):637-47.
 22. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology* 2005;44(11):1354-67.
 23. Sheikh SH, Shaw-Stiffel TA. The gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1995;90(1):9-14.
 24. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol* 2006;24(5):393-413.
 25. al-Hashimi I. Oral and periodontal status in Sjögren's syndrome. *Tex Dent J* 2001;118(10):932-9.
 26. Soy M, Piskin S. Cutaneous findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26(8):1350-2.
 27. Nishiyama S, Miyawaki S, Hashimoto T. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Nippon Rinsho* 1995;53(10):2551-6.
 28. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, et al. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(5):632-6.
 29. Ueki H, Inagaki Y, Hamasaki Y, et al. Dermatological manifestations of Sjögren's syndrome. *Hautarzt* 1991;42(12):741-7.
 30. Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):907-20.
 31. Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2(5):424-8.
 32. Bertoni M, Niccoli L, Porciello G, et al. Pulmonary hypertension in primary Sjögren's syndrome: report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005;24(4):431-4.
 33. Crestani B, Schneider S, Adle-Biasette H, et al. Respiratory manifestations during the course of Sjögren's syndrome. *Rev Mal Respir* 2007;24(4 Pt 1):535-51.
 34. Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18(3):617-35.
 35. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, et al. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol* 2003;76(912):880-4.
 36. Furuya T, Tateishi M, Nishinarita M, et al. Primary biliary cirrhosis in patients with Sjögren's syndrome. *Nippon Rinsho* 1995;53(10):2536-9.
 37. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63(2):123-9.
 38. Fujimoto T, Dohi K. Renal involvement in Sjögren's syndrome--interstitial nephritis and glomerulonephritis. *Nippon Rinsho* 1995;53(1):2495-502.
 39. Cortez MS, Sturgill BC, Bolton WK. Membranoproliferative glomerulonephritis with primary Sjögren's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995;25(4):632-6.
 40. Niewold TB, Short DK, Albright RC. 27-Year-old woman with numbness and weakness of the extremities. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):95-8.
 41. Yasuda T, Kumazawa K, Sobue G. Sensory ataxic neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Nippon Rinsho* 1995;53(10):2568-73.
 42. Goransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, et al. Peripheral neuropathy in primary Sjögren syndrome: a population-based study. *Arch Neurol* 2006;63(11):1612-5.
 43. Dowd JE, Lipsky PE. Sjögren's syndrome presenting as hypokalemic periodic paralysis. *Arthritis Rheum* 1993;36(12):1735-8.
 44. Kruize AA, Hené RJ, Oey PL, et al. Neuro-musculo-skeletal manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Neth J Med* 1992;40(3-4):135-9.
 45. Kanellopoulos P, Baltoyiannis C, Tzioufas AG. Primary Sjögren's syndrome associated with inclusion body myositis. *Rheumatology* 2002;41(4):440-4.
 46. Govoni M, Padovan M, Rizzo N, et al. CNS involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, clinical aspects, diagnostic assessment and therapeutic approach. *CNS Drugs* 2001;15(8):597-607.
 47. Williams CS, Butler E, Román GC. Treatment of myelopathy in Sjögren syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 2001;58(5):815-9.
 48. Lafitte C. Neuroradiological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Rev Neurol* 2002;158(10 Pt 1):959-65.
 49. Sagawa A, Tanimura K, Shinohara M, et al. Neuro-psychiatric involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nippon Rinsho* 1995;53(10):2563-7.

50. Escudero D, Latorre P, Codina M, et al. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne* 1995;146(4):239-42.
51. Niemelä RK, Hakala M. Primary Sjögren's syndrome with severe central nervous system disease. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29(1):4-13.
52. Morgen K, McFarland HF, Pillemer SR. Central nervous system disease in primary Sjogrens syndrome: the role of magnetic resonance imaging. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34(3):623-30.
53. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zerón Mdel P, et al. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26(10):1601-6.
54. Ichikawa Y, Fukuda R. Clinical and pathological features of Sjögren's syndrome associated with autoimmune thyroid diseases. *Nippon Rinsho* 1995;53(10):2545-50.
55. Johnson EO, Moutsopoulos HM. Neuroendocrine manifestations in Sjögren's syndrome. Relation to the neurobiology of stress. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:797-808.
56. Dörner T, Lipsky PE. Abnormalities of B cell phenotype, immunoglobulin gene expression and the emergence of autoimmunity in Sjögren's syndrome. *Arthritis Res* 2002;4(6):360-71.
57. Amft N, Bowman SJ. Chemokines and cell trafficking in Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2001;54(1-2):62-9.
58. García-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escárcega RO, et al. Pathophysiology of Sjögren's syndrome. *Arch Med Res* 2006;37(8):921-32.
59. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82(5):885-98.
60. Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, et al. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjögren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004;39(7):767-71.
61. Cobb BL, Lessard CJ, Harley JB, et al. Genes and Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):847-68.
62. Anaya JM, Delgado-Vega AM, Castiblanco J. Genetic basis of Sjögren's syndrome. How strong is the evidence? *Clin Dev Immunol* 2006;13(2-4):209-22.
63. Kassan SS. Immunogenetics of Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne* 1998;149(1):45-8.
64. Bolstad AI, Jonsson R. Genetic aspects of Sjögren's syndrome. *Arthritis Res* 2002;4(6):353-9.
65. Sawalha AH, Potts R, Schmid WR, et al. The genetics of primary Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5(4):324-32.
66. Yamamoto K. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2003;2(1):13-8.
67. Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications for disease management and therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(5):558-65.
68. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. Emerging biological therapies in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2007;46(9):1389-96.
69. Wall GC, Magarity ML, Jundt JW. Pharmacotherapy of xerostomia in primary Sjögren's syndrome. *Pharmacotherapy* 2002;22(5):621-9.
70. Fox RI. Sjögren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9(9):2007-16.
71. Berk L. Systemic pilocarpine for treatment of xerostomia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(10):1333-40.
72. Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. Rational drug therapy recommendations for the treatment of patients with Sjögren's syndrome. *Drugs* 1998;56(3):345-53.
73. Mariette X. Current and potential treatments for primary Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine* 2002;69(4):363-6.
74. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Antimalarials in Sjögren's syndrome--the Greek experience. *Lupus* 1996;5(5 Suppl 1):S28-30.
75. Ozgocmen S, Gur A. Treatment of central nervous system involvement associated with primary Sjögren's syndrome. *Curr Pharm Des* 2008;14(13):1270-3.
76. Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Mortality in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5 Suppl 51):S66-71.
77. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Prognosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Med Clin* 2008;130(3):109-15.
78. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165(20):2337-44.
79. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164(12):1275-84.

Miostatina e redução da massa muscular em doenças crônicas*

Myostatin and muscle mass in chronic diseases

Daniele Mendes Guizoni¹, Aline Regina Ruiz Lima¹, Paula Felipe Martinez¹, Ricardo Luiz Damatto¹, Marcelo Diarcádia Mariano Cezar¹, Camila Bonomo¹, Katashi Okoshi², Maeli Dal Pai-Silva³, Marina Politi Okoshi²

*Recebido da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A miostatina, também conhecida como fator de crescimento e diferenciação-8 (GDF-8), regula o crescimento de músculos esqueléticos durante o desenvolvimento embrionário e na vida adulta. Foi descoberta em pesquisas para identificar novos membros da superfamília fator transformador do crescimento- β (TGF- β) de fatores de diferenciação e crescimento celular. Os objetivos deste estudo consistiram em descrever o histórico e as características da miostatina, resumo de estudos sobre mecanismo de ação em condições fisiológicas e patológicas, por meio de estudos em humanos e modelos experimentais em animais, bem como as perspectivas futuras de utilização terapêutica de antagonistas da miostatina.

CONTEÚDO: Estudos sobre os efeitos da miostatina mostraram correlação negativa entre sua expressão e massa muscular, sugerindo que possa estar envolvida na indução de hipotrofia e inibição do crescimento da musculatura esquelética. O mecanismo de ação da miostatina também foi avaliado, experimentalmente, em várias doenças como insuficiência cardíaca, neoplasias, cirrose, distrofias musculares, uremia e denervação. Os resultados sugerem que a

miostatina exerce ações relevantes na redução da musculatura esquelética associada a estas condições. Também em humanos, os estudos realizados com indivíduos saudáveis e em pacientes com doenças crônicas reforçam este conceito. Entre as perspectivas para o futuro, ainda em fase de investigação experimental, há possibilidades terapêuticas que permitam antagonizar a ação da miostatina e reverter ou impedir a perda de massa muscular associada a doenças crônicas. Entre elas incluem-se anticorpos monoclonais anti-miostatina, propeptídeo da miostatina resistente à clivagem, forma solúvel do receptor activina tipo IIB e follistatina.

CONCLUSÃO: Estudos clínicos e experimentais permitem vislumbrar a inibição da miostatina como opção terapêutica para distrofias musculares e doenças crônicas que evoluem com perda de massa muscular.

Descritores: Distrofia muscular, Doenças crônicas, Miostatina, Músculo esquelético, Trofismo muscular.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Myostatin, or GDF-8 (growth and differentiation factor-8), regulates muscle growth during development and adult life. Myostatin was originally identified in a screen for novel members of the transforming growth factor- β (TGF- β) superfamily of growth and differentiation factors. In this short review we describe myostatin characteristics, summary of studies on myostatin during physiological and pathological settings in human and experimental animal's studies and future directions on myostatin antagonism.

CONTENTS: Studies about the myostatin effects have shown a negative correlation between myostatin expression and muscle mass suggesting its involvement on muscle growth inhibition and atrophy. Myostatin has also been experimentally evaluated in several diseases such as heart failure, cancer, cirrhosis, muscular dystrophy, uremia, and denervation. The results suggest that myostatin can play an important role on chronic disease-associated skeletal muscle wasting. Although human studies are sparse, evaluation performed in healthy individuals and chronically diseased

1. Pós-Graduando do Programa "Fisiopatologia em Clínica Médica" da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP). Botucatu, SP, Brasil
2. Professor Doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP). Botucatu, SP, Brasil
3. Professora Adjunta do Departamento de Morfologia do Instituto de Biociências de Botucatu (UNESP). Botucatu, SP, Brasil

Apresentado em 28 de dezembro de 2009

Aceito para publicação em 25 de março de 2010

Endereço para correspondência:

Profa. Dra. Marina Politi Okoshi

Departamento de Clínica Médica

Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

Distrito de Rubião Júnior, s/n

18603-970 Botucatu, SP.

Fone: (14) 3882-2969 - Fax: (14) 3882-2238 - Cel: (14) 9792-8023

E-mail: mpoliti@fmb.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

patients reinforces this hypothesis. Considering future perspectives, there is therapeutic potential to inhibit myostatin activity and treat or prevent muscle loss associated with chronic diseases. This includes myostatin neutralizing antibodies, protease resistant form of the myostatin propeptide, soluble version of the activin RIIB receptor, and follistatin.

CONCLUSION: Experimental studies validate myostatin inhibition as a therapeutic approach to muscular dystrophy and chronic disease-associated muscle wasting.

Keywords: Chronic diseases, Muscle trophism, Muscular dystrophy, Myostatin, Skeletal muscle.

INTRODUÇÃO

Em doenças crônicas, a perda de massa muscular esquelética representa um achado de considerável importância clínica, porque se associam à debilidade, piora da qualidade de vida e menor sobrevivência¹⁻⁵. Os mecanismos responsáveis pela perda da massa muscular em doenças crônicas ainda não estão completamente esclarecidos. Diversos fatores parecem estar envolvidos como redução na atividade física e neuromuscular, diminuição do peso corporal com perda de massa magra, ativação neuro-hormonal e aumento da concentração sérica de citocinas inflamatórias⁶⁻⁸.

Em meados da década de 1990, foi descoberta a miostatina, proteína também conhecida como fator de crescimento e diferenciação-8 (GDF-8)⁹. A miostatina regula o crescimento de músculos esqueléticos durante o desenvolvimento embrionário e na vida adulta. Estudos experimentais sobre sua importância fisiológica mostraram correlação negativa entre expressão da miostatina e massa muscular¹⁰. Estudos recentes sugerem que a miostatina possa estar envolvida na redução da musculatura esquelética, frequentemente observada em pacientes com doenças crônicas^{2,11,12}.

Os objetivos deste estudo consistiram em apresentar o histórico e as características bioquímicas da miostatina e de seus antagonistas, resumo de estudos experimentais sobre seus mecanismos de ação em condições fisiológicas e patológicas, bem como os resultados de estudos clínicos que avaliaram as funções da miostatina em seres humanos. Finalmente, são abordadas as perspectivas terapêuticas futuras com antagonistas da miostatina para impedir ou reverter a perda patológica de massa muscular.

HISTÓRICO E CARACTERÍSTICAS DA MIOSTATINA

A miostatina foi descoberta, em 1997, em pesquisas para identificar novos membros da superfamília TGF- β de fatores de diferenciação e crescimento celular^{10,13}. Ela difere das outras proteínas da superfamília TGF- β por ser expressa quase que exclusivamente na musculatura esquelética¹⁰.

Estudos em ratos e camundongos mostraram que, embora sua expressão possa ser detectada em todos os músculos, é preferencialmente encontrada naqueles com predomínio de fibras rápidas em detrimento dos que apresentam predomínio de fibras lentas^{10,14}. Expressão gênica da proteína também foi observada no tecido adiposo¹⁰.

O gene da miostatina, constituído por três éxons e dois íntrons, localiza-se na região cromossomal 2q33.2. O gene é transcrito como mRNA de 3,1 kb que codifica um precursor de 375 aminoácidos¹. A miostatina circula no sangue associada a um propeptídeo, em forma de complexo latente. O complexo propeptídico-miostatina após clivagens proteolíticas e dissociação libera o componente ativo, a miostatina^{10,15,16}. A sua atividade pode ser inibida por diferentes proteínas como a folistatina, os genes relacionados à folistatina (FLRG), os fatores de crescimento e diferenciação associados à proteína-I plasmática (GASP-I), e o próprio propeptídeo com o qual forma complexo circulante^{10,15,16}. Há evidências de que a folistatina seja um dos principais antagonistas da miostatina¹⁷. A folistatina é expressa em vários tecidos e atua como antagonista de diferentes membros da família TGF- β ¹⁸. Quando sua expressão encontra-se aumentada, ocorre inibição do processo de atrofia muscular ativado pela miostatina¹⁹.

A miostatina está envolvida, principalmente, na inibição do crescimento e da regeneração de músculos esqueléticos. Apesar da miostatina aparentemente não ser essencial para a viabilidade ou fertilidade, seu gene codificante e sua função têm sido preservados durante a evolução: humanos, porcos, perus, galinhas e ratos apresentam sequências proteicas de miostatina idênticas no terminal carboxil biologicamente ativo da molécula²⁰. Além dos efeitos sobre a musculatura, foi observado, em cultura de células-tronco mesenquimais, que a miostatina pode também atuar como reguladora da adipogênese²¹.

Durante os períodos de crescimento e/ou regeneração muscular, células precursoras miogênicas quiescentes, entre as quais, as células mio-satélites, são ativadas. Estas apresentam a função de proliferação e diferenciação. Seus núcleos podem diferenciar-se em novos mio-núcleos e incorporar-se à fibra pré-existente ou reparar lesões da fibra muscular²². O processo de ativação, proliferação e diferenciação das células mio-satélites é regulado, em parte, pelos fatores de regulação miogênica MyoD, miogenina, *myogenic factor 5* (Myf5) e *myogenic regulatory factor 4* (MRF4)²³. A deficiência na proliferação e diferenciação das células mio-satélites dificulta a regeneração e promove atrofia muscular. Estudos sugerem que a miostatina inibe a expressão dos fatores regulatórios músculos-específicos, principalmente MyoD e miogenina^{23,24}, além de levar à deficiência na proliferação e diferenciação de células mio-satélites com consequente atro-

fia muscular²⁴. A redução no crescimento celular causada pela miostatina não parece ser dependente de indução de apoptose na fibra muscular²⁵.

A sinalização intracelular decorrente da estimulação pela miostatina ainda não está completamente elucidada. Estudos sugerem que a miostatina interage com os receptores de membrana activina tipo II B (ActRIIB) e, em menor intensidade, com o receptor Act IIA^{10,17,26}. Em cultura de mioblastos, a adição de miostatina promove bloqueio da miogênese pela regulação negativa na expressão do fator transcricional *paired box 3* (pax3) e consequente inibição na expressão da MyoD²⁴. Além disso, a miostatina promove aumento na degradação de proteínas musculares por meio de ativação do sistema proteolítico da ubiquitina e de outros sistemas proteolíticos. A degradação protéica é mediada, em parte, por hipofosforilação da *forkhead box O1* (FoxO1), por inibição da sinalização pela via fosfoinositol-3-quinase (PI3K)/proteína quinase serina/treonina (AKT), e por estimulação da atrogina e outros genes relacionados à atrofia muscular (Figura 1)²⁴. Finalmente, há evidências de que a indução da perda de massa muscular ocorre independentemente da via do fator nuclear kappa B (NF-β)²⁴.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Há cerca de 200 anos, sabe-se que existe uma linhagem de gado *Belgian Blue* que apresenta musculatura exageradamente desenvolvida. Estudos realizados após a descoberta da miostatina mostraram a presença de mutações na sequência de nucleotídeos da miostatina, tornando-a responsável pelo crescimento excessivo da massa muscular em suas linhagens^{10,13}.

Os efeitos da miostatina sobre a composição corporal e as bases moleculares de sua sinalização foram elucidados a partir de estudos experimentais utilizando, principalmente, camundongos transgênicos. Em camundongos, o aumento da miostatina circulante ocasiona perda intensa de massa muscular e tecido adiposo, de forma semelhante ao que se observa nas síndromes de caquexia humana^{7,20,24}. Por outro lado, em camundongos com deleção do gene da miostatina, observa-se aumento do número (hiperplasia) e tamanho (hipertrofia) das fibras musculares⁹, sugerindo que a miostatina regula o número de fibras durante o período embrionário e o crescimento muscular no período pós-natal. Como animais heterozigotos para o gene também apresentam alterações musculares, porém de forma branda, foi sugerido que as ações da miostatina são dependentes de sua concentração¹⁰. A deleção do gene da miostatina é acompanhada, também, por menor acúmulo de gordura. Este fato pode ser decorrente de ação direta na adipogênese²¹ e/ou do aumento da massa muscular, já que efeitos similares são observados em outros modelos genéticos de hipertrofia muscular¹⁴. Finalmente, a inibição farmacológica da miostatina por anticorpo monoclonal causa hipertrofia e aumento da força muscular em camundongos adultos ou idosos, sem alterar o tamanho ou a morfologia de órgãos como rins, fígado e coração¹⁴. Hipertrofia muscular também foi observada após bloqueio da miostatina por forma solúvel do receptor ActRIIB²⁶, ou por mutações na forma do propeptídeo da miostatina, resistente aos indutores de clivagem²⁸.

Em situações fisiológicas, observou-se que o treinamento físico de ratos e camundongos promove redução na expressão gênica da miostatina²⁹⁻³¹. Por outro lado, em camundongos, a miostatina não parece estar envolvida na atrofia relacionada à idade³⁰.

As ações da miostatina também têm sido estudadas, experimentalmente, em várias condições patológicas como insuficiência cardíaca, neoplasias, cirrose, distrofias musculares, uremia e denervação^{19,32-37}.

Os mecanismos responsáveis pelas anormalidades musculares na insuficiência cardíaca ainda não estão completamente elucidados. Nesta condição, ocorrem diversas alterações da musculatura esquelética como a atrofia, fibrose, redução da função contrátil e alterações na expressão dos fatores de regulação miogênica³⁸⁻⁴⁴. Recentemente, foi observado

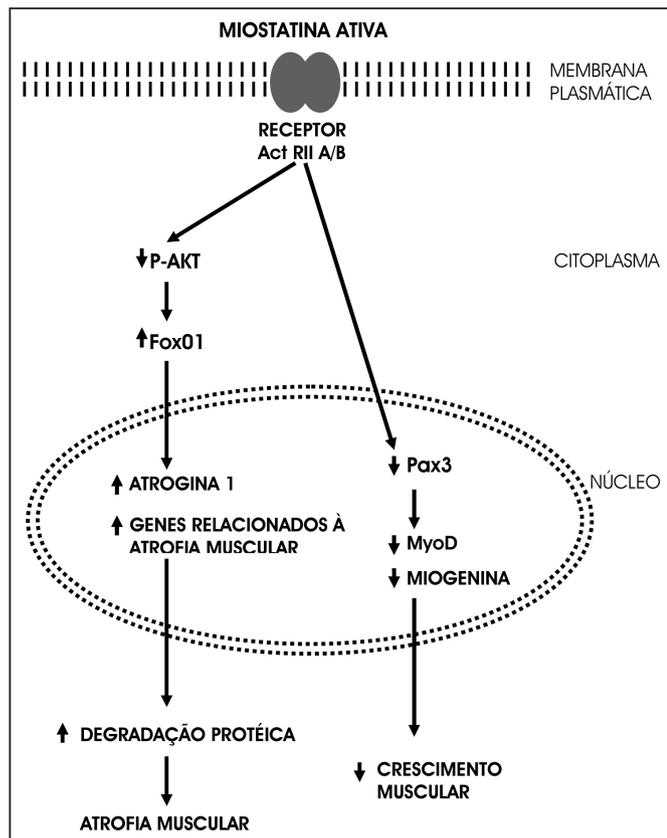


Figura 1 – Esquema ilustrativo mostrando as vias de sinalização intracelular da miostatina

Act RII A/B = activina tipo II A/B; AKT = proteína quinase serina/treonina; FoxO1 = *forkhead box O1*; Pax3 = *paired box 3*.

aumento na expressão protéica da miostatina no músculo gastrocnêmico de ratos com insuficiência cardíaca induzida por infarto do miocárdio³⁵. Ratos com insuficiência cardíaca crônica apresentam atrofia do músculo sóleo na ausência de alterações da expressão gênica e protéica da miostatina. Entretanto, a expressão protéica da folistatina foi reduzida³². Como a folistatina é antagonista da miostatina, sua redução pode ter colaborado para aumentar a atividade da miostatina e induzir atrofia muscular³².

Intensa perda de massa muscular pode ser observada em associação a neoplasias³³. Em estudos experimentais com indução de tumor em ratos, foi verificado aumento significativo na expressão gênica e protéica da miostatina³³. Também na cirrose hepática, em ratos, atrofia muscular foi acompanhada por aumento da expressão da miostatina e comprometimento da função das células miofibrilares³⁴. Da mesma forma, ratos com uremia³⁶, denervação³⁷, ou sob tratamento com glicocorticoide⁴⁵ apresentaram aumento da expressão da miostatina.

As distrofias musculares também têm sido estudadas com o objetivo de estabelecer a importância da miostatina na manutenção e perda de massa muscular. A distrofia muscular de Duchenne é uma doença degenerativa associada ao cromossomo X e causada por mutações na distrofina¹⁹. Em modelo experimental simulando distrofia de Duchenne em camundongos, a inibição da miostatina resultou em fenótipo com miofibrilas maiores e mais uniformes, menor infiltrado de células mononucleares e redução de fibrose e da concentração sérica de creatina quinase^{19,46,47}. Apesar de menor resistência à atividade aeróbica⁴⁶, houve melhora da força muscular avaliada tanto *in vivo* como *in vitro*^{19,46}. Esses resultados mostraram o potencial papel do bloqueio da miostatina na perda da massa muscular em modelos experimentais em camundongos da distrofia de Duchenne.

Em resumo, os estudos experimentais em animais realizados em diversas condições patológicas mostram que a miostatina pode participar da redução da musculatura esquelética associada a doenças crônicas. Além disso, sugerem o potencial benefício de inibidores da miostatina e/ou de estimuladores de seus antagonistas para a prevenção e tratamento da atrofia muscular.

ESTUDOS CLÍNICOS

Até o momento, é reduzido o número de estudos que avaliaram o comportamento da miostatina em indivíduos saudáveis e em pacientes com doenças crônicas. Em homens hígidos, a expressão gênica da miostatina no músculo esquelético foi semelhante entre jovens e idosos⁴⁸, enquanto sua concentração sérica foi menor em idosos⁴⁹. Além disso, a administração de testosterona promoveu aumento transitório da miostatina, que retornou aos níveis basais após 20

semanas de tratamento⁴⁹. Estes resultados sugerem que a miostatina pode atuar como um hormônio contra-regulador para refrear o crescimento muscular em resposta a estímulos anabólicos⁴⁹.

Em homens com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e perda de peso, Gonzalez-Cadavid e col.¹ constataram aumento das concentrações sérica e muscular de miostatina e correlação inversa entre concentração de miostatina e massa magra do corpo. Em estudo com 42 casos de distrofia muscular de Duchenne, a concentração sérica de miostatina foi muito variável; 10 pacientes apresentaram valores considerados normais e o restante, concentração discreta ou acentuadamente elevada⁵⁰. Assim, os autores sugerem cautela ao avaliar os efeitos do bloqueio da miostatina nas distrofias musculares porque é possível que este possa ser efetivo apenas nos casos com aumento da concentração sérica de miostatina⁵⁰.

Para promover inibição da miostatina, em humanos, o único fármaco disponível é o anticorpo anti-miostatina, denominado MYO-029, atualmente em avaliação em estudos clínicos fases I e II^{51,52}. Em estudo multicêntrico, duplamente encoberto, controlado por placebo, a administração de MYO-029 para pacientes com distrofias musculares foi segura e apresentou razoável tolerabilidade⁵¹. Os resultados preliminares encorajaram estudos clínicos utilizando este e outros inibidores da miostatina em condições clínicas associadas à perda de massa muscular.

Acentuada hipertrofia muscular e deficiência de miostatina foi constatada em um relato de caso. Trata-se de criança que apresentou hipertrofia de músculos esqueléticos detectada ao nascimento⁵³. Durante a investigação, detectou-se mutação e perda de função no gene da miostatina. Na época da publicação, a criança estava com 4,5 anos de idade, apresentava-se com músculos esqueléticos muito desenvolvidos, porém hígida. Essa ocorrência indica que, em humanos, a inibição da miostatina pode acarretar efeitos similares àqueles observados nos estudos com camundongos transgênicos.

PERSPECTIVAS PARA O FUTURO

Diversas pesquisas têm sido realizadas focando, principalmente, no método mais efetivo e seguro para bloquear a sinalização da miostatina *in vivo* e, conseqüentemente, promover aumento da massa e força muscular. Entre as possibilidades terapêuticas, ainda em fase de investigação experimental, incluem-se anticorpos monoclonais anti-miostatina^{14,51,52}, propeptídeo da miostatina⁴⁶, forma solúvel do receptor activina tipo IIB²⁶ e folistatina¹⁹.

Curiosamente, pesquisa no *Google* com as palavras *myostatin blocker* leva ao aparecimento de aproximadamente 3.070.000 citações, a maioria delas em portais de suplementos.

tos alimentares ou relacionados à melhora da capacidade física, que apresentam mecanismos potenciais dos bloqueadores da miostatina para aumentar a massa muscular de pessoas saudáveis. Os estudos em andamento abrem a perspectiva para a obtenção de fármacos que possam ser prescritos no tratamento da perda de massa muscular associada a doenças crônicas. Entretanto, é importante salientar que vários aspectos relacionados ao bloqueio crônico da miostatina necessitam ser cuidadosamente definidos em protocolos experimentais e, posteriormente em humanos, antes de estabelecer indicações para o uso de inibidores da miostatina.

CONCLUSÃO

Embora recentemente descoberta, a miostatina despertou o interesse de pesquisadores em áreas afins. Suas propriedades, ainda não completamente elucidadas, sugerem que possa atuar na regulação da massa muscular esquelética, tanto no desenvolvimento embrionário quanto na vida adulta. Estudos clínicos e experimentais sugerem que a inibição da miostatina possa representar opção terapêutica na preservação ou recuperação da massa muscular de pacientes com doenças crônicas que evoluem com perda muscular.

REFERÊNCIAS

- Gonzalez-Cadavid NF, Taylor WE, Yarasheski K, et al. Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(25):14938-43.
- Bruera E, Sweeney C. Cachexia and asthenia in cancer patients. *Lancet Oncol* 2000 Nov; 1:138-47.
- Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor of mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349(9058):1050-53. [erratum in: *Lancet* 1997;349(9060):1258].
- Okoshi MP, Campana AO, Okoshi K, et al. Tratamento da caquexia associada à insuficiência cardíaca. *Rev Bras Clin Terap* 2000;26(3):98-101.
- Okoshi MP, Campana AO, Okoshi K, et al. Caquexia em insuficiência cardíaca. *Rev Bras Med* 2001;58:742-9.
- Martinez PF, Okoshi K, Carvalho RF, et al. Miopatia associada à insuficiência cardíaca crônica. *Rev Bras Clin Med* 2007;5(6):203-10.
- Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):735-43.
- Lynch GS, Schertzer JD, Ryall JG. Therapeutic approaches for muscle wasting disorders. *Pharmacol Ther* 2007;113(3):461-87.
- McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997;387(6628):83-90.
- Lee SJ. Regulation of muscle mass by myostatin. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004;20:61-86.
- Baumann AP, Ibebunjo C, Grasser WA, et al. Myostatin expression in age and denervation-induced skeletal muscle atrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2003;3(1):8-16.
- Jespersen J, Kjaer M, Schjerling P. The possible role of myostatin in skeletal muscle atrophy and cachexia. *Scand J Med Sci Sports* 2006;16(2):74-82.
- McPherron AC, Lee SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(23):12457-61.
- Whittemore LA, Song K, Li X, et al. Inhibition of myostatin in adult mice increases skeletal muscle mass and strength. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300(4):965-71.
- Hill JJ, Davies MV, Pearson AA, et al. The myostatin propeptide and the follistatin-related gene are inhibitory binding proteins of myostatin in normal serum. *J Biol Chem* 2002;277(43):40735-41.
- Hill JJ, Qiu Y, Hewick RM, et al. Regulation of myostatin in vivo by growth and differentiation factor-associated serum protein-1: a novel protein with protease inhibitor and follistatin domains. *Mol Endocrinol* 2003;17(6):1144-54.
- Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(16):9306-11.
- Amthor H, Nicholas G, McKinnell I, et al. Follistatin complexes myostatin and antagonises myostatin-mediated inhibition of myogenesis. *Dev Biol* 2004;270(1):19-30.
- Nakatani M, Takehara Y, Sugino H, et al. Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. *FASEB J* 2008;22(2):477-87.
- Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, et al. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science* 2002;296(5572):1486-8.
- Rebbapragada A, Benchabane H, Wrana JL, et al. Myostatin signals through a transforming growth factor beta-like signaling pathway to block adipogenesis. *Mol Cell Biol* 2003;23(20):7230-42.
- Chargé SB, Rudnicki MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev* 2004;84(1):209-38.
- Langley B, Thomas M, Bishop A, et al. Myostatin inhibits myoblast differentiation by down-regulating MyoD expression. *J Biol Chem* 2002;277(51):49831-40.
- McFarlane C, Plummer E, Thomas M, et al. Myostatin induces cachexia by activating the ubiquitin proteolytic system through an NF-kappaB-independent, FoxO1-dependent mechanism. *J Cell Physiol* 2006;209(2):501-14.
- Joulia-Ekaza D, Cabello G. Myostatin regulation of muscle development: molecular basis, natural mutations, physiopathological aspects. *Exp Cell Res* 2006;312(13):2401-14. [erratum in: *Exp Cell Res* 2006;312(17):3458].
- Lee SJ, Reed LA, Davies MV, et al. Regulation of muscle growth by multiple ligands signaling through activin type II receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(5):18117-22.
- Girgenrath S, Song K, Whittemore LA. Loss of myostatin expression alters fiber-type distribution and expression of myosin heavy chain isoforms in slow- and fast-type skeletal muscle. *Muscle Nerve* 2005;31(1):34-40.

28. Wolfman NM, McPherron AC, Pappano WN, et al. Activation of latent myostatin by the BMP-1/tolloid family of metalloproteinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(26):15842-6.
29. Heinemeier KM, Olesen JL, Schjerling P, et al. Short-term strength training and the expression of myostatin and IGF-I isoforms in rat muscle and tendon: differential effects of specific contraction types. *J Appl Physiol* 2007;102(2):573-81.
30. Kawada S, Tachi C, Ishii N. Content and localization of myostatin in mouse skeletal muscles during aging, mechanical unloading and reloading. *J Muscle Res Cell Motil* 2001;22(8):627-33.
31. Matsakas A, Bozzo C, Cacciani N, et al. Effect of swimming on myostatin expression in white and red gastrocnemius muscle and in cardiac muscle of rats. *Exp Physiol* 2006;91(6):983-94.
32. Lima AR, Martinez PF, Okoshi K, et al. Myostatin and follistatin expression in skeletal muscles of rats with chronic heart failure. *Int J Exp Pathol* 2010;91(1):54-62.
33. Costelli P, Muscaritoli M, Bonetto A, et al. Muscle myostatin signaling is enhanced in experimental cancer cachexia. *Eur J Clin Invest* 2008;38(7):531-8.
34. Dasarathy S, Dodig M, Muc SM, et al. Skeletal muscle atrophy is associated with an increased expression of myostatin and impaired satellite cell function in the portacaval anastomosis rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287(6):G1124-30.
35. Lenk K, Schur R, Linke A, et al. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *Eur J Heart Fail* 2009;11(4):342-8.
36. Sun DF, Chen Y, Rabkin R. Work-induced changes in skeletal muscle IGF-1 and myostatin gene expression in uremia. *Kidney Int* 2006;70(3):453-9.
37. Zhang D, Liu M, Ding F, et al. Expression of myostatin RNA transcript and protein in gastrocnemius muscle of rats after sciatic nerve resection. *J Muscle Res Cell Motil* 2006;27(1):37-44.
38. Carvalho RF, Cicogna AC, Campos GE, et al. Myosin heavy chain expression and atrophy in rat skeletal muscle during transition from cardiac hypertrophy to heart failure. *Int J Exp Pathol* 2003;84(4):201-6.
39. Carvalho RF, Cicogna AC, Campos GE, et al. Heart failure alters MyoD and MRF4 expressions in rat skeletal muscle. *Int J Exp Pathol* 2006;87(3):219-25.
40. Carvalho RF, Dariolli R, Justulin Junior LA, et al. Heart failure alters matrix metalloproteinase gene expression and activity in rat skeletal muscle. *Int J Exp Pathol* 2006;87(6):437-43.
41. Lopes Fda S, Carvalho RF, Campos GE, et al. Down-regulation of MyoD gene expression in rat diaphragm muscle with heart failure. *Int J Exp Pathol* 2008;89(3):216-22.
42. Coirault C, Guellich A, Barbry T, et al. Oxidative stress of myosin contributes to skeletal muscle dysfunction in rats with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292(2):H1009-17.
43. Damatto RL, Cezar MDM, Martinez PF, et al. Caracterização das alterações musculares esqueléticas em ratos espontaneamente hipertensos com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(3 Suppl 1):125.
44. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LAM, et al. Myogenic regulatory factor expression in skeletal muscle changes during ventricular dysfunction and heart failure. *Circulation* 2008;117(Suppl 9):209-10.
45. Ma K, Mallidis C, Bhasin S, et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(2):E363-71.
46. Qiao C, Li J, Jiang J, et al. Myostatin propeptide gene delivery by adeno-associated virus serotype 8 vectors enhances muscle growth and ameliorates dystrophic phenotypes in mdx mice. *Hum Gene Ther* 2008;19(3):241-54.
47. Bogdanovich S, Krag TO, Barton ER, et al. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 2002;420(6914):418-21.
48. Welle S, Bhatt K, Shah B, et al. Insulin-like growth factor-1 and myostatin mRNA expression in muscle: comparison between 62-77 and 21-31 yr old men. *Exp Gerontol* 2002;37(6):833-9.
49. Lakshman KM, Bhasin S, Corcoran C, et al. Measurement of myostatin concentrations in human serum: Circulating concentrations in young and older men and effects of testosterone administration. *Mol Cell Endocrinol* 2009;302(1):26-32.
50. Awano H, Takeshima Y, Okizuka Y, et al. Wide ranges of serum myostatin concentrations in Duchenne muscular dystrophy patients. *Clin Chim Acta* 2008;391(1):115-7.
51. Wagner KR, Fleckenstein JL, Amato AA, et al. A phase I/II-trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008;63(5):561-71.
52. Krivickas LS, Walsh R, Amato AA. Single muscle fiber contractile properties in adults with muscular dystrophy treated with MYO-029. *Muscle Nerve* 2009;39(1):3-9.
53. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004;350(26):2682-8.

Paralisia imune: uma complicação do paciente crítico. Relato de caso*

Immune paralysis: a complication of the critical ill patient. Case report

João Gaspar Corrêa Meyer Neto¹, Guilherme Loures Penna², Luiz Fernando Cezar³

*Recebido do Hospital Copa D'Or, Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A paralisia imunológica adquirida é fenômeno conhecido acompanhando certas doenças graves, tais como sepse grave, insuficiência hepática e insuficiência respiratória (IR) aguda ou crônica agudizada. Nessas duas últimas situações, é observada nos pacientes que não conseguem se desvincular da assistência ventilatória mecânica devido à persistência do quadro inflamatório pulmonar. Colonização bacteriana persistente, episódios de bacteremia e de translocação intestinal expressam aspectos funcionais defeituosos dos sistemas imunes inatos e adaptativos representados pelos monócitos e linfócitos T, respectivamente. O objetivo deste estudo foi realçar a paralisia do sistema imune como importante causa na dificuldade do processo de desmame ventilatório e de superação final da insuficiência respiratória.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 82 anos, submetida à cirurgia urológica eletiva para remoção de câncer de bexiga mediante cistectomia radical. Desenvolveu pneumonia pós-operatória complicada por IR e sepse recorrente, esta última atribuída ao quadro de paralisia imune, aspectos estes que dificultaram de maneira significativa a sua remoção da prótese ventilatória mecânica e o processo de cura definitiva do seu quadro clínico.

CONCLUSÃO: A refratariedade ao tratamento anti-infeccioso em certas doenças críticas pode refletir uma paralisia do sistema imune, gerando uma convivência anormal e persistente entre agentes agressores e o hospedeiro comprometido, o que estabelece um desequilíbrio crônico da homeostase e dependência prolongada de sistemas artificiais de suporte orgânico.

Descritores: Choque séptico, Paralisia imune, Sepse.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Acquired immune paralysis is a known phenomenon that follows some critical diseases such as severe sepsis, hepatic failure, acute respiratory failure and acute exacerbation of chronic respiratory failure. In these two last conditions, it's being observed in patients not able to wean from mechanical ventilation due to a persistent inflammatory lung reaction. Bacterial colonization, episodes of bacteremia and intestinal translocation highlight some defective functional aspects of the innate and adaptive immune systems represented by monocytes and T lymphocytes cells, respectively. The aim of this study was to highlight the immune paralysis as an important cause of weaning failure and final resolution of the respiratory distress.

CASE REPORT: Female patient, 82 year-old, submitted to an elective radical cystectomy due to bladder cancer, with postoperative pneumonia complicated by respiratory failure and recurrent sepsis, this last situation attributable to an immune paralysis, both these aspects creating significant difficulties to wean from mechanical ventilation and to reach the definitive cure of her clinical condition.

CONCLUSION: The refractoriness to the anti-infective treatment in some critical diseases may reflect a paralysis of the immune system, which produces an abnormal and continuous interaction between causative agents and the compromised host, so establishing a chronic homeostatic disequilibrium and a prolonged dependence of artificial organs support.

Keywords: Immune paralysis, Sepsis, Septic shock.

1. Internista do Hospital de Ipanema. Rio de Janeiro, RJ, Brasil
2. Médico da Casa de Saúde São José; Mestre em Medicina Interna pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil
3. Residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital de Ipanema. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Apresentado em 07 de dezembro de 2009

Aceito para publicação em 16 de março de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. João Gaspar Corrêa Meyer Neto

Rua Bambina, 56/203 – Botafogo

22251-050 Rio de Janeiro, RJ.

Fone: (21) 2286-1797 - Fax (21) 2266-3673

E-mail: jgcmn@veloxmail.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

Com a crescente sofisticação das diversas metodologias de suporte fisiológico dos órgãos vitais, cada vez mais os profissionais envolvidos no manuseio de pacientes criticamente enfermos se deparam com esta entidade de difícil controle, a paralisia das defesas imunológicas, fenômeno observado em alguns pacientes que não atingem o patamar normal esperado de reversão completa dos diversos desvios da homeostase no transcurso do tratamento de doenças críticas. Um ciclo vicioso se estabelece entre sua condição mórbida e a eclosão recorrente de infecções nosocomiais, usualmente por germes Gram-negativos, fato que praticamente inviabiliza a sua recuperação definitiva.

O objetivo deste estudo foi realçar a paralisia do sistema imune, como importante causa na dificuldade do processo de desmame ventilatório e de superação final da insuficiência respiratória.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, branca, 82 anos de idade, internada para tratamento cirúrgico eletivo de câncer de bexiga no hospital Copa D'Or, submetida à cistectomia radical com coinfeção cirúrgica de bexiga ileal. Desenvolveu pneumonia no pós-operatório imediato, evoluindo, subsequentemente, com insuficiência respiratória aguda, necessitando intubação traqueal e ventilação mecânica artificial. Após alguns dias houve resolução do evento infeccioso, inclusive com desmame da prótese ventilatória, porém com episódios infecciosos posteriores diversos, incluindo traqueobronquite, pneumonia, infecção urinária, sepse relacionada ao cateter, bacteremias e translocação bacteriana intestinal. Em vários episódios observou-se instabilidade hemodinâmica significativa com padrão de choque séptico e insuficiência renal necessitando de tratamento dialítico. Estado epiléptico não convulsivo acometeu a paciente por muitas semanas, determinando a necessidade de sedação e ventilação mecânica artificial prolongada. Administrou-se terapia nutricional por via nasoenteral inicialmente, e alimentação via gastrostomia endoscópica posteriormente, foi em alguns momentos pontuada por síndrome diarréica, íleo paralítico, ou mesmo obstrução intestinal por fecaloma. A análise bacteriológica de muito desses eventos sépticos demonstrou presença dominante de bactérias aeróbias Gram-negativas, sendo digno de nota o aspecto recorrente de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*, apesar de tratamento com antibiótico guiado por antibiograma, tempo adequado de utilização e eventual sinergismo antibiótico (Figura 1). O diagnóstico de paralisia imune foi então considerado. A paciente veio a falecer com quadro de choque séptico refratário seis meses após a cirurgia.

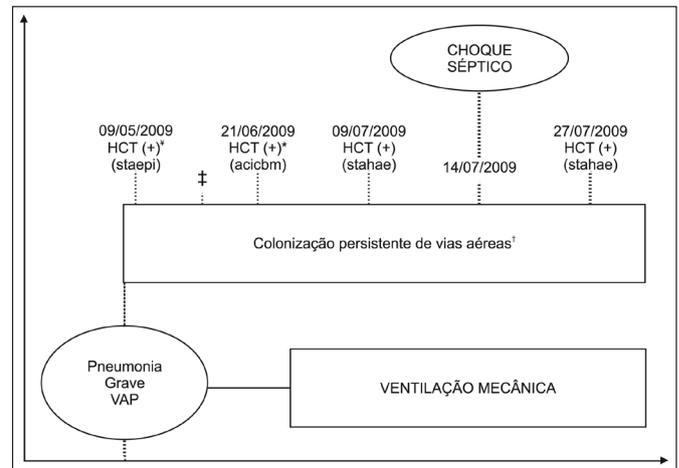


Figura 1 – Relação da evolução clínica da paciente com dados microbiológicos.

* Hemocultura positiva para *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* (acicbm);

† Colonização persistente: *Stenotrophomonas maltophilia* (psemal), *Pseudomonas aeruginosa* (pseae) e *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* (acicbm);

‡ *Pseudomonas aeruginosa* presente desde 29/05/2009;

§ Hemoculturas positivas para *Staphylococcus epidermidis* (staepti);

staepti = *Staphylococcus epidermidis*; acicbm = *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex*; stahae = *Staphylococcus haemolyticus*.

DISCUSSÃO

Nas décadas de 1960 e 1970 o conceito de paralisia imune estava predominantemente ligado aos quadros de desnutrição e infecções concomitantes que acompanhavam diversas doenças graves, cirúrgicas, traumáticas e não cirúrgicas. Desnutrição alterando desfavoravelmente a resistência do paciente à infecção, e esta exacerbando a primeira, foram e são inter-relações bem estabelecidas¹. Diversos estudos experimentais e relatos clínicos também realçavam sinergismos entre a deficiência de vitaminas e minerais e a eclosão de quadros infecciosos por bactérias, rickettsias, protozoários e helmintos intestinais. Além disso, a taxa aumentada de catabolismo protéico, acompanhada de redução de anabolismo, são efeitos metabólicos adversos conhecidos na maioria das doenças febris, bem como o aumento das necessidades nutricionais e diminuição do consumo de alimentos em quadros infecciosos, que também eram fatos conhecidos no estudo de morbimortalidade de doenças infecciosas específicas em diversos grupos populacionais². Com o maior desenvolvimento da imunologia, a importância da imunidade celular na resistência às infecções por organismos intracelulares e às células estranhas oriundas de transplantes de tecidos e de tumores malignos, na atividade fagocítica, na síntese de interferon e de outros fatores de defesa inespecíficos tornou-se patente. Desnutrição intensa, doença maligna avançada, radioterapia, quimioterapia e uso de corticosteroides induzem perda significativa

da imunidade celular em muitos pacientes³. Entretanto, a restauração do estado nutricional por meio de hiperalimentação parenteral pode trazer significativa melhora na imunidade celular⁴. *Kwashiorkor* e marasmo, formas extremas de desnutrição, podem também alterar a função dos neutrófilos polimorfonucleares determinando grave prejuízo na atividade microbicida. Portanto, um balanço delicado nas funções da imunidade celular e humoral é essencial, para resposta imunológica plena contra patógenos microbianos invasivos. Qualquer alteração na regulação imune torna o hospedeiro suscetível às infecções recorrentes ou críticas. Daí, ser de extremo significado clínico o entendimento dos mecanismos funcionais específicos envolvidos na produção, ativação e migração de leucócitos, bem como a regulação imune envolvida na destruição por citotoxicidade dos agentes invasores, ao se avaliar pacientes suspeitos de imunodeficiência. Anormalidades nos leucócitos devem ser suspeitadas nas seguintes condições: frequentes infecções, comparados com pacientes de idade semelhante e mesmo grau de exposição a riscos; infecções, produzidas por germes comuns, frequentemente não patogênicos ou pouco virulentos, são mais graves do que normalmente seriam esperadas; infecções de longa duração e exigem terapia antimicrobiana prolongada, frequentemente com resolução incompleta entre os episódios, ou necessitando de intervenções cirúrgicas; múltiplas infecções complicadas, envolvendo diferentes órgãos e sistemas e infecções com germes pouco usuais ou oportunistas.

Os diversos componentes da resposta imune são excessivamente complexos e exigem íntima cooperação de uma variedade de elementos celulares, aqui incluídos linfócitos T e B, fagócitos e células *killer* naturais, assim como de fatores humorais variados que abrangem imunoglobulinas, linfocinas, monocinas, interferons, reagentes de fase aguda e os diversos componentes do sistema do complemento. Os defeitos na resposta imune leucocitária podem ser categorizados em quatro sistemas funcionais: 1. defeitos no sistema do linfócito T (incluindo células T e linfocinas); 2. defeitos no sistema do linfócito B (incluindo células B e imunoglobulinas secretórias); 3. defeitos no sistema do fagócito (incluindo neutrófilos, monócitos e macrófagos) e 4. defeitos no sistema do complemento.

A paciente em questão, de 82 anos de idade, não relatava nenhuma história pregressa de infecções recorrentes, o que inviabilizou, na análise presente, uma relação dos seus quadros infecciosos com os modelos tradicionais explicativos de predisposição a eventos infecciosos relacionados às imunodeficiências primárias. A paralisia do sistema imunológico, ou estado de imunossupressão adquirida se caracteriza, ou por dificuldade em superar uma infecção bacteriana primária, ou por uma nítida diminuição da resistência imunológica às infecções nosocomiais secundá-

rias. Portanto, terapias imunoestimuladoras dos sistemas imunes inatos e adaptativos são vistas atualmente como potenciais estratégias no manuseio da sepse⁵. Embora as bases moleculares e mecanismos envolvidos no aparecimento da imunossupressão induzida por sepse não sejam ainda integralmente compreendidas, vários aspectos da paralisia imune são agora conhecidos, destacando-se a disfunção do monócito e do linfócito T, células representativas do sistema imune inato e adaptativo, respectivamente⁶. Um grande leque de evidências permite supor que muitos pacientes com sepse grave apresentam características compatíveis com estado de imunossupressão, ressaltando-se o aumento de interleucina 10 (IL-10)⁷, a intensificação do processo de apoptose do monócito e do macrófago, ambas decorrentes da ativação da trilha do receptor de morte e da trilha mitocondrial vinculadas à ativação das proteases caspases 8 e 9, respectivamente⁸, e o comportamento disfuncional da resposta imune mediada pelo linfócito⁹. O aumento da IL-10 tem se mostrado capaz de prever mortalidade, além de ser supressor de várias citocinas pró-inflamatórias e de poder aumentar a suscetibilidade às infecções microbianas secundárias¹⁰. Sepse é a situação clínica mais expressiva em que a apoptose pode ocorrer, sendo já bem conhecido o fato da apoptose maciça das células efetoras imunes e das células epiteliais do trato gastrointestinal se desenvolver nesta situação^{8,11,12}. A perda dessas células efetoras imunes na sepse gera uma inibição na habilidade do sistema imunológico para a erradicação da lesão infecciosa primária e torna o paciente suscetível às infecções nosocomiais. Vários estudos em animais têm demonstrado o papel da apoptose no agravamento dos quadros infecciosos e que a eventual prevenção da apoptose induzida pela sepse melhora a sua sobrevivência¹³.

REFERÊNCIAS

1. Gontzea I. The effects of underfeeding (undernutrition). In: Gontzea I, Jantea FR, (editors). Nutrition and anti-infectious defence, 2nd ed. Bucharest Bases: Karger; 1974. p. 20-55.
2. Scrimshaw, NS, Taylor CE, Gordon JE. The American Journal of the Medical Sciences, Volume 237, 1959: Interactions of Nutrition and Infection. Nutr Rev 1990;48(11):420-5.
3. Edelman R. Cell-mediated immune response in protein-calorie malnutrition - a review. In: Suskind RM, (editor). Malnutrition and the immune response, New York: Raven Press; 1977. p. 47-75.
4. Souchon EA, Copeland EM, Watson P, et al. Intravenous hyperalimentation as an adjunct to cancer chemotherapy with 5-fluorouracil. J Surg Res 1975;18(4):451-4.
5. Monneret G, Venet F, Pachot A, et al. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. Mol Med 2008;14(1-2):64-78.
6. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment

- of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348(2):138-50.
7. Monneret G, Finck ME, Venet F, et al. The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol Lett* 2004;95(2):193-8.
 8. Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al. Cell death. *N Engl J Med* 2009;361(16):1570-83.
 9. Venet F, Chung CS, Monneret G, et al. Regulatory T cell populations in sepsis and trauma. *J Leukoc Biol* 2008;83(3):523-35.
 10. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Interleukin-10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 2002;30(1 Suppl):S58-63.
 11. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27(7):1230-51.
 12. Hotchkiss RS, Schmiege RE Jr, Swanson PE, et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit Care Med* 2000;28(9):3207-17.
 13. Ayala A, Perl M, Venet F, et al. Apoptosis in sepsis: mechanisms, clinical impact and potential therapeutic targets. *Curr Pharm Des* 2008;14(19):1853-9.

Linfoma de Hodgkin e gestação. Relato de caso e revisão de literatura*

Hodgkin's lymphoma and pregnancy. Case report and literature review

Angelo Atalla¹, Abrahão Elias Hallack Neto¹, Larissa Rodrigues Riani², Gustavo Mattos Teixeira Soares², Mariel Augusto Vilaça Miranda³, Bruna de Oliveira Gomide⁴, Marcella Nascimento e Silva², Rafaella Nascimento e Silva²

*Recebido da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Juiz de Fora, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os linfomas representam a quarta doença maligna mais frequente na gestação, sendo o linfoma de Hodgkin (LH) o tipo mais comum. O tratamento em gestantes é individualizado com radioterapia ou quimioterapia. A decisão de realizar o tratamento quimioterápico durante a gravidez deve ser avaliada à luz dos efeitos sobre a vida materna, caso o tratamento seja adiado. Evidências sugerem que a quimioterapia durante o primeiro trimestre de gravidez aumenta o risco de abortos espontâneos, morte fetal e malformações, sendo menor quando o tratamento é com monoquimioterapia. Ausência de estudos aleatórios e escassez da literatura fazem com que não existam evidências sólidas sobre qual a melhor conduta a ser tomada. O objetivo deste relato foi apresentar a evolução de uma paciente com diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

RELATO DO CASO: Paciente de 18 anos, 22 semanas de gestação, apresenta linfonodomegalia em fossa supraclavicular direita. A biópsia revela LH esclerose nodular, estágio clínico IIA. Tratada com vinblastina obtendo redução parcial da massa nos primeiros três ciclos, quando se estabilizou. Após o nascimento de criança a termo, iniciou-se o tratamento com

adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD). Após cinco ciclos, a tomografia de tórax revelou linfonodomegalias no mediastino e na fossa supraclavicular direita. Realizou-se radioterapia com Mini-Mantle, apresentando resposta local. Permanece em acompanhamento ambulatorial há dois meses, sem evidências da doença.

CONCLUSÃO: Doenças linfoproliferativas como o LH não são frequentes durante a gestação, e poucas séries de casos discutem como abordar essas pacientes. Apesar de a apresentação clínica ser similar à das não grávidas, deve-se levar em consideração as interações medicamentosas com o período gestacional, os efeitos do tratamento no feto em desenvolvimento e no recém-nascido, além dos riscos e benefícios do tratamento materno.

Descritores: Feto, Gravidez, Linfoma.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Lymphomas are the fourth most frequent malignant illnesses diagnosed during pregnancy and Hodgkin's lymphoma (LH) is the most common one. Treatment during pregnancy is based on radio and chemotherapy. The decision of using chemotherapy during pregnancy should be weighed against the effect of the treatment delay on maternal survival. The existing data shows that chemotherapy during the first trimester increases the risk of fetal or neonatal death and malformed infants. In these cases the lack of randomized studies as well as lack literature evidence difficults the choice of the best treatment procedure. This case report objective is to describe the evolution of a patient diagnosed with Hodgkin's lymphoma.

CASE REPORT: 18 year-old woman, presented lymphonodomegaly in the right supraclavicular fossa by the 22nd week of pregnancy. Biopsy showed HL nodular sclerosis at stage IIA. After treatment with vinblastine the patient showed partial reduction of the tumor mass in the first 3 cycles, after which stabilization was observed. After successful delivery, adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD) was initiated and after 5 cycles, thorax tomography was performed and evidenced lymphonode-

1. Médico Hematologista do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil

2. Graduando da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil

3. Médico Residente em Radioterapia do Hospital A. C. Camargo, São Paulo, SP, Brasil

4. Médica Clínica Geral do Hospital Santo Antônio, Teixeira, MG, Brasil

Apresentado em 04 de janeiro de 2010

Aceito para publicação em 13 de março de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Abrahão Elias Hallack Neto

Rua Catulo Breviglieri s/nº - Santa Catarina

36036-110 Juiz de Fora, MG.

Fone/Fax: (32) 4009-5142

E-mail: abrahallack@ig.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

megaly in the mediastinum and in the right supraclavicular fossa. The patient underwent Mini-Mantle radiotherapy presenting local regression. She has been evaluated for 2 months without evidence of recurrence.

CONCLUSION: Lymphoproliferative disorders like HD aren't frequent during pregnancy, and only a few case series discuss the approach of these patients. Despite the clinical presentations being similar to those in non-pregnant patients, drug interaction during pregnancy, the effects of treatment on the developing fetus and on the newborn, and also the risks and benefits of the maternal treatment, should be taken in consideration.

Keywords: Fetus, Lymphoma, Pregnancy.

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 1:1000 gestantes podem ser acometidas por câncer na gravidez. Os linfomas são considerados a quarta doença em frequência, mas sua prevalência deverá aumentar devido à atual tendência da gravidez ocorrer em idades mais avançadas¹.

Seu diagnóstico exige biópsia do linfonodo patológico para exame histopatológico. Sua excisão pode ser feita de modo seguro durante a gravidez, sem riscos para o feto, desde que no primeiro trimestre.

O estadiamento deve se limitar à história clínica, exame físico, rotina laboratorial, biópsia de medula óssea e radiografia de tórax com proteção abdominal. Ultrassonografia (US) abdominal e ressonância nuclear magnética (RNM) podem ser alternativas à tomografia computadorizada (TC), que deve ser evitada por envolver radiações ionizantes^{2,3}.

O tratamento pode ser com radioterapia ou quimioterapia de acordo com o caso. Em doença limitada à região axilar ou cervical a radioterapia deve ser considerada, sempre com proteção abdominal para diminuir a exposição fetal⁴. A decisão de realizar quimioterapia durante a gravidez deve ser avaliada à luz dos efeitos sobre a vida materna caso o tratamento seja adiado. Evidências que apoiam a recomendação deste tratamento para pacientes grávidas com LH são raras, porém concordam ao afirmar que a quimioterapia durante o primeiro trimestre de gravidez aumenta o risco de abortos espontâneos, morte fetal e malformações. Esse risco é menor quando a gestante é tratada com apenas um agente quimioterápico comparado aos regimes combinados. Entre 14 e 16 semanas de gestação o risco se reduz de modo significativo. A ausência de estudos aleatórios e a escassez da literatura sobre o tema fazem com que a experiência no manuseio destes pacientes seja limitada e não oferecem evidências sólidas sobre a melhor conduta a ser tomada^{3,5,6}.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de LH na gestação, a decisão terapêutica tomada e o resultado obtido, bem como fazer uma revisão de literatura sobre o assunto.

RELATO DO CASO

Paciente de 18 anos, branca, natural de Juiz de Fora, MG e procedente da mesma cidade. Em julho de 2008, com 22 semanas de gestação, apresentou linfonodomegalia em fossa supraclavicular direita com aproximadamente 3 cm de diâmetro, aderida a planos profundos e sem sintomas B como febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento superior a 10% do peso corporal nos últimos seis meses. Foi realizada biópsia da massa, que revelou LH esclerose nodular. Ao diagnóstico apresentava leucocitose e anemia normocrômica normocítica. No estadiamento, a tomografia computadorizada (TC) de tórax evidenciou massa em fossa supraclavicular direita com 3 x 5 cm de dimensão e massa mediastinal à direita, com 5 cm de diâmetro. A paciente recebeu estágio clínico IIA.

Após ser informada sobre as opções de tratamento, seus benefícios e riscos (maternos e fetais) relacionados à terapia, a paciente optou pela monoterapia com vinblastina (6 mg/m²) quinzenalmente, totalizando 6 ciclos, realizados de agosto a outubro de 2008. Nos dois primeiros ciclos, houve discreta redução da massa sem melhora adicional nos ciclos seguintes.

Em outubro de 2008, ocorreu o nascimento de um menino, por parto vaginal, a termo, com peso adequado para a idade gestacional, sem qualquer outra alteração.

Em 30 de outubro de 2008 decidiu-se pela mudança da monoterapia para adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD), sendo realizada em seis ciclos, entre novembro de 2008 e março de 2009, sem redução da massa, quando nova TC de tórax revelou linfonodomegalias na região mediastinal bilateralmente e na fossa supraclavicular direita (com as mesmas dimensões do estadiamento inicial). Optou-se por iniciar irradiação em massas, através de Mini-Mantle dose total de 36 Gy. Feita a radioterapia, apresentou resposta local e permanece em acompanhamento ambulatorial há dois meses, sem evidência de doença.

DISCUSSÃO

Para o diagnóstico de linfoma, a realização da biópsia dos linfonodos acometidos pode ser feita com segurança durante a gestação, sob anestesia local, sem consequências para o feto^{1,2}. Quando não existem linfonodos superficiais disponíveis para a excisão, a anestesia geral pode ser utilizada, inclusive durante o primeiro semestre, sem risco para a mãe e o feto. Não há aumento significativo do risco de aborto espontâneo ou de morte materna, malformações ao nascer ou deficiências neurológicas tardias³.

Dentre os subtipos histológicos do LH a esclerose nodular é a mais prevalente, como nas mulheres não grávidas abaixo de 40 anos¹. O estadiamento deve ser realizado com história

completa, procurando por sintomas B como febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento superior a 10% do peso corporal nos últimos seis meses, ou outros sintomas que sugiram doença avançada. O exame físico deve enfatizar a busca de linfonodomegalias e hepatoesplenomegalias. Os exames laboratoriais compreendem hemograma, funções renal e hepática, desidrogenase láctica e eletroforese de proteínas. Biópsia de medula óssea deve ser realizada em pacientes selecionados. Os exames de imagem devem incluir a radiografia de tórax em PA (para caracterizar a extensão mediastinal e pulmonar da doença) com proteção adequada e ultrassonografia (US) abdominal para pesquisa de linfonodomegalias retroperitoneais. A radiação a qual o feto está exposto na maioria dos exames de imagem, incluindo a radiografia de tórax e a TC, é menor que a necessária para provocar efeitos adversos⁴. Entretanto, recomenda-se evitar TC abdominal e pélvica durante a gestação. Ressonância nuclear magnética pode também ser usada, sendo relativamente livre de toxicidade ao feto⁵.

Recentemente, o estudo por “Pósitron Emission Tomography” (PETSCAN) tem crescentemente sido utilizado para o estadiamento e o seguimento pós-tratamento. Entretanto, como o F-FDG (Fluorodeoxyglucose) utilizado para a realização do PET pode atravessar a placenta e atingir o feto, além de envolver exposição à radiação mais alta que a TC convencional, seu uso está contra-indicado durante a gestação⁶. Deve-se considerar também a dificuldade da realização do PET, devido ao seu alto custo e disponibilidade restrita a grandes centros.

Após a realização dos exames o paciente será estadiado, segundo os critérios de Ann-Arbor⁷.

A maioria dos pacientes que apresentam LH durante a gestação não necessitam de intervenções terapêuticas imediatas. Como regra geral, nenhum tratamento, seja radioterapia ou quimioterapia (QT), deve ser iniciado durante o 1º trimestre, a não ser que a paciente esteja gravemente sintomática. Pacientes assintomáticas ou com sintomas mínimos podem ser acompanhadas durante toda a gestação sem tratamento, o qual fica reservado para o desenvolvimento de sintomas ou doença grave.

A decisão para o uso da quimioterapia durante a gestação deve ser baseada nos possíveis efeitos do retardo do tratamento na sobrevivência materna. Se possível, a quimioterapia deve ser adiada até o final do 1º trimestre. Entre os diferentes tipos de quimioterápicos, os agentes alquilantes podem ser menos teratogênicos que os antimetabólitos².

Atualmente, considera-se segura a administração de QT para o tratamento do LH em todos os estágios da gravidez. Entretanto, a radioterapia pode ser considerada apropriada para estágio I do LH, especialmente em gestantes com envolvimento isolado de linfonodos cervicais ou axilares^{6,8}. Isso é de grande significância clínica já que o LH está mais

comumente relacionado à linfonodomegalia supra-diafragmática.

O regime mais comum de QT para o tratamento do LH é o ABVD. Desses fármacos, o mais investigado quanto à teratogenicidade é a dacarbazina. Apesar de existirem algumas evidências sugerindo a segurança deste regime durante a gestação^{1,2,9,10}, os dados são limitados e baseados em relatos de casos, não podendo ser considerados seguros quando administrados durante o 1º trimestre. Ainda não existem muitas experiências com MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona) durante a gestação¹⁰, mas este parece aumentar o risco de aborto espontâneo e malformações fetais, principalmente se administrados durante o 1º ou 2º trimestre de gestação.

Para mulheres com doença avançada, em estágios iniciais da gravidez, um atraso na terapia pode afetar a sobrevivência¹¹. Assim, baseado na análise dos fatores de risco, o tratamento com um protocolo quimioterápico apropriado deve ser prontamente iniciado e o aborto terapêutico pode ser considerado pelos efeitos potencialmente teratogênicos de QT no 1º trimestre.

Pacientes com estágios iniciais de LH diagnosticados no 1º trimestre podem ser avaliados em pequenos intervalos, para pesquisa de sinais de progressão de doença, sem necessitar de tratamento até o 2º trimestre. Visto que exposição fetal a múltiplos agentes apresenta efeitos adversos potenciais, uma alternativa seria usar um único agente quimioterápico^{1,2,12}. A vinblastina foi o fármaco descrito para uso há mais de 40 anos e é um agente particularmente atrativo pelo seu alto nível de efetividade contra LH no tratamento dos pacientes e pela sua baixa toxicidade aguda. Esse tipo de tratamento do LH é considerado seguro até mesmo durante 1º trimestre. Entretanto, são necessários estudos confirmando sua eficácia e segurança e ainda não está claro se a terapia isolada com vinblastina pode induzir resistência à QT. Apesar disso, terapia com agente único pode ser considerada em gestantes diagnosticadas com LH no 1º trimestre. Nesses casos, assim que se inicia o 2º trimestre, tratamento adequado com ABVD deve ser prontamente administrado.

Dessa forma, baseados na avaliação de dados da literatura, apesar de limitados, pacientes no 2º e 3º trimestres podem ser seguramente tratados com QT^{1,2,9,11,13-15}. A tabela 1 apresenta os dados sobre experiências em regimes quimioterápicos combinados para o tratamento do LH durante o 2º e 3º trimestres de gestação.

Quando a radioterapia é realizada durante a gestação, a exposição fetal depende de diversos fatores, incluindo dose-alvo e tamanho do campo de radiação e pode causar efeitos deletérios ao feto, que serão evidenciados somente depois de muitos anos. Deve-se utilizar proteção abdominal, que reduz a exposição fetal. A radioterapia é considerada em

Tabela 1 – Seguimento da gestação após tratamento com diferentes combinações de regimes quimioterápicos para linfoma de Hodgkin (Adaptado de Pereg, Koren e Lishner)¹⁵

Descrição dos Relatos	Nº de Casos	Seguimento da Gestação
Pacientes com LH tratados com terapia combinada (4 tratados com ABVD e 2 com MOPP) ³⁶	6	5 casos tratados no 2º trimestre – gestação normal 1 caso tratado com MOPP durante o 1º trimestre - hidrocefalia
Seguimento em longo prazo de crianças expostas à combinação terapêutica para LH (nos três trimestres) ⁹	19	Nenhuma anormalidade psicológica ou neurológica congênita foi observada. Aprendizado e desempenho escolar normais
Combinação de vinblastina, ciclofosfamida e prednisona (terceiro trimestre) ¹³	1	Gestação normal
Combinação de citarabina, etoposida e cisplatina (terceiro trimestre) ¹⁴	1	O recém-nascido apresentou anemia intensa, porém transitória. Nenhuma malformação congênita foi observada.
Combinação de ciclofosfamida e vinblastina (segundo trimestre) ¹⁵	1	Gestação normal

circunstâncias específicas como linfoma restrito a linfonodos cervicais ou axilares^{6,8}.

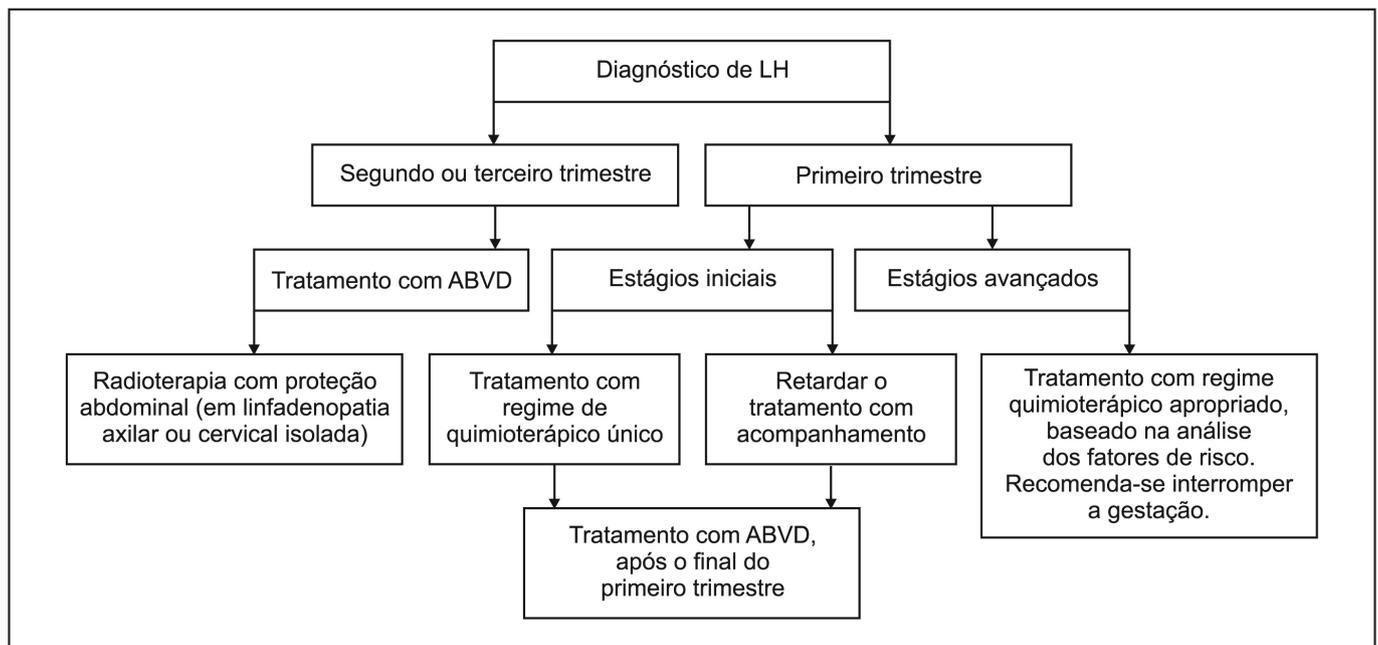
Exposição a 0,1-0,2 Gy de radiação é considerada a dose limiar para malformações congênitas graves, quando realizada durante a organogênese. Geralmente, quando doses convencionais de radioterapia são administradas, com distância de cerca de 30 cm do alvo, a exposição total do feto à radiação fica limitada à cerca de 4-20 cGy¹⁷.

A exposição fetal à radiação deve ser medida individualmente. É recomendado consultar um médico especialista em radioterapia em cada caso, antes de decisões terapêuticas serem tomadas.

Pereg, Koren e Lishner¹⁵ sugerem o seguinte algoritmo (Figura 1) para o tratamento do LH durante a gestação.

Ao tratar pacientes grávidas com quimioterapia é importante considerar as mudanças fisiológicas que ocorrem durante a gestação, como o aumento do volume plasmático, a depuração renal dos fármacos e o terceiro espaço criado pelo fluido amniótico. Esses podem reduzir a concentração da substância ativa do fármaco, se comparado a mulheres não grávidas com peso semelhante à grávida¹⁸.

A quimioterapia durante o 1º trimestre de gestação pode aumentar o risco de aborto espontâneo, morte fetal e malformações^{19,20} que refletem a idade gestacional no momento da exposição. O feto é de 2-8 semanas de gestação, período em que ocorre organogênese²¹. Durante esse período, lesões ocorridas no desenvolvimento dos órgãos podem levar a morte fetal ou malformações. Após a organogênese, mui-

Figura 1 – Algoritmo para tratamento do linfoma de Hodgkin na gestação (Adaptado de Pereg, Koren e Lishner)¹⁵

ABVD = adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina

tos órgãos, incluindo olhos, genitália, sistema hematopoiético e o sistema nervoso central permanecem vulneráveis à QT²⁰. Entre 14 e 16 semanas de gestação, o risco de malformações ou retardo mental é reduzido significativamente²¹. No 1º trimestre, a exposição à QT está relacionada com um risco de 10% a 20% de malformações². Esse risco é menor quando a exposição é a um único agente, se comparado a regimes combinados^{22,23} e ao uso de antimetabólitos. Entretanto, esses dados foram baseados em relatos de casos, derivados de mulheres grávidas, tratadas com diferentes regimes de QT por longo período.

A exposição nos 2º e 3º trimestres não está associada a malformações, mas aumenta o risco de morte fetal ou neonatal, crescimento intrauterino retardado, prematuridade e baixo peso ao nascer^{2,3}. Essas complicações podem estar associadas com efeitos adversos em longo prazo, tais como as deficiências no desenvolvimento neurológico²⁴, aumento de fatores de risco cardiovasculares²⁵ e disfunção renal²⁶ (principalmente microalbuminúria). Deve-se considerar, entretanto, que esses dados foram baseados somente em causas não quimioterápicas, não sendo bem estabelecida a relevância da exposição fetal à QT. Além disso, apesar das possíveis complicações, a vantagem do tratamento quimioterápico é clara, e regimes com múltiplos quimioterápicos podem ser administrados durante esse período.

No caso da exposição intrauterina às antraciclina, a cardiotoxicidade fetal é controversa. Apesar de estudo realizado com 81 crianças, em que as mães foram tratadas com fármacos citotóxicos (incluindo antraciclina) não revelou nenhuma alteração miocárdica em ecocardiogramas durante a gestação e no período pós-natal, dois relatos foram documentados, com miocardiopatias transitórias ou permanentes^{27,28}. Não existem relatos de alterações fetais pulmonares ou neurotoxicidades associados ao tratamento com bleomicina ou alcaloides da vinca, respectivamente.

Exposição à radiação durante o 2º ou 3º trimestre associa-se a efeitos carcinogênicos, incluindo maior risco de desenvolvimento de leucemia e tumores sólidos durante a primeira década de vida (3-4:1000 quando exposto à irradiação pré-natal, comparado a 2-3:1000 quando não exposto)¹¹. Outra preocupação é o aumento do risco de deficiências no desenvolvimento neurológico, incluindo redução do quociente intelectual e retardo mental grave¹⁷.

Por muitos anos acreditou-se que a gestação aumentasse os índices de mortalidade e recidiva em pacientes com LH¹¹. Entretanto, estudo de caso controle de 48 casos de LH durante a gestação revelou sobrevida de 20 anos, sendo semelhante ao grupo controle. Além disso, crianças nascidas de mulheres grávidas com LH não apresentaram maior risco de prematuridade ou crescimento intrauterino retardado. Não há relatos de metástases do LH para a placenta ou para o feto¹¹.

Cerca de 70% dos pacientes com câncer sofrem com náuseas ou vômitos, principalmente em sequência à QT. Não há associação conhecida entre o tratamento com metoclopramida, anti-histamínicos ou ondansetron e malformações congênitas em animais ou seres humanos^{29,30}.

Em relação ao uso de antibióticos em gestantes com linfoma, especialmente nos casos de neutropenia febril, a segurança fetal com o uso de penicilina, cefalosporina e eritromicina está bem estabelecida³¹. Aminoglicosídeos e metronidazol não parecem ter teratogenicidade segundo a literatura, entretanto dados em relação a esses fármacos são limitados³¹. Quinolonas podem causar artropatias, e tetraciclina podem afetar os ossos e os dentes, devendo ser evitados durante a gestação. Sulfonamidas e outros antagonistas do folato têm-se associado com defeitos do tubo neural e malformações cardíacas, devendo ser evitados¹.

A experiência do tratamento das citopenias induzidas por QT com fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) e eritropoietina é limitada, apesar de nenhum efeito teratogênico ter sido relatado^{1,32}.

Uma revisão abrangente da literatura foi conduzida para avaliar a segurança e a efetividade da quimioterapia para pacientes grávidas com LH. Resumos disponíveis do Medline (abril de 1950 a 2008) e da Sociedade Americana de Hematologia (2004-2008) foram pesquisados utilizando os termos "Hodgkin Lymphoma/Therapy" (4.037 resultados) e "Pregnancy" (611.825 resultados).

Os relatos de casos especificaram condutas em pacientes e suas gestações, seguindo tratamento com agente único ou regime quimioterápico combinado para LH^{9,20,33-36}. Destaca-se um relato de caso de uma paciente com 38 anos de idade com LH diagnosticado no 2º trimestre de gestação, em estágio IIIB, tratada com vinblastina semanal seguida por ciclofosfamida oral, resultando em remissão parcial do LH, com o nascimento de um menino saudável, mas ocorreu progressão do linfoma²³. Outros estudos citaram o uso da vinblastina como agente único no 1º trimestre sem efeitos adversos no desenvolvimento fetal e resposta favorável da doença e um único caso de sindactilia fetal em uma criança nascida de paciente com LH, tratada somente com ciclofosfamida durante os três trimestres. Procarbazine e clorambucil usados precocemente na gestação não se associaram a desenvolvimento fetal anormal^{24,25}. Um relato com quimioterapia combinada em paciente com 26 anos com linfoma mediastinal foi tratada com sucesso a partir de 24 semanas de gestação com 3 ciclos de MOPP²⁶. Asker, Norstedt Wikner e Källén descreveram 24 casos de LH durante a gestação e relataram dois casos de aborto espontâneo e cinco casos de malformação fetal após exposição à MOPP durante o 1º trimestre ou à MOPP, ou ciclofosfamida associados à radioterapia.

Ainda nesse estudo, regime combinado usando COPP²⁷, MOPP²⁸ ou MPP com vinblastina no 2º ou 3º trimestres foram associados com resultados favoráveis para gestantes e crianças.

Uma série examinou o seguimento de nove novos diagnósticos e oito recidivas de LH em gestantes (estádios IA-IIA:16;IIIA:1); sete foram tratados com radiação supra-diafragmática durante 10 a 30 semanas de gestação, dois realizaram aborto terapêutico e seis iniciaram terapia após o seguimento. Duas pacientes engravidaram enquanto recebiam QT (vinblastina e procarbina). Seis dos nove novos diagnósticos responderam bem com remissão completa, enquanto dois necessitaram de radioterapia²⁹. Todas as pacientes tratadas com radioterapia tiveram crianças saudáveis. Um bebê nascido de paciente que engravidou durante a QT faleceu devido à prematuridade. Dois estudos de séries de casos clínicos, o primeiro com 15 pacientes³⁰ e o segundo com 17 pacientes³¹, investigaram gestação concomitante a LH. De 32 pacientes, 13 decidiram pelo aborto terapêutico. Onze pacientes em estágio I ou II receberam radiação supra-diafragmática e 10 tiveram remissão completa sem evidência de lesão fetal. Pacientes com doença avançada receberam vinblastina (n = 2), clorambucil (n = 1) ou QT combinada (n = 2). Duas dessas pacientes faleceram por progressão da doença. O uso do ABVD, observado nos dois estudos de séries de casos clínicos, não causaram efeitos adversos no feto no 1º, 2º ou 3º trimestres^{32,33}. Uma paciente que optou por receber dacarbazina apresentou progressão da doença um ano depois.

Os seguimentos clínico, neurológico, citogenético e imuno-hematológico em longo prazo, mostraram normalidade em 26 crianças expostas ao ABVD ou MOPP intraútero (incluindo todos os trimestres de gestação)³⁴ e 12 de 14 mães tratadas para LH durante a gestação foram relatados como livres do linfoma.

Dois estudos de caso controle comparativos foram identificados. A sobrevida de 21 gestantes com LH tratadas com MOPP, quimioterapia e radioterapia ou uma combinação (em geral, adiamento ou interrupção do tratamento e completado após seguimento) foi similar, de 5 a 12 anos, comparada a 155 casos controle em mulheres não grávidas, de acordo com idade e estágio da doença³⁵. O seguimento em longo prazo de 48 gestantes com LH comparado com mulheres não grávidas em estágios semelhantes de doença, idade e tempo de tratamento demonstrou sobrevida semelhante, de aproximadamente 20 anos³⁶. Assim, a sobrevida do LH não é afetada pela gestação³⁷. Fenig e col.⁷ relataram em estudo com 347 pacientes, com um total de 112 gestantes e demonstraram a ausência de efeitos adversos no seu seguimento. Avilés e col.⁸ encontraram resultados similares em estudos de 166 e de 218 gestantes.

CONCLUSÃO

Doenças linfoproliferativas, como o linfoma de Hodgkin, não são frequentes durante a gestação, e poucas séries de casos discutem como abordar essas pacientes. Apesar de a apresentação clínica ser similar a das não grávidas, deve-se levar em consideração as interações medicamentosas com o período gestacional, os efeitos do tratamento no feto em desenvolvimento e no recém-nascido, além dos riscos e benefícios do tratamento materno. No presente caso, o feto nasceu de parto vaginal, sem intercorrências e sem anormalidades a despeito da quimioterapia. Modificou-se o esquema quimioterápico da mãe após o parto (de vinblastina exclusiva para ABVD), sem que houvesse resposta. Foi então encaminhada com redução das massas, estando atualmente em acompanhamento, sem evidência de doença. Ainda são necessárias casuísticas mais amplas para a definição da abordagem ideal.

REFERÊNCIAS

1. Koren G, Lishner M, Santiago S. The motherisk guide to cancer in pregnancy and lactation, 2nd ed. Toronto: Motherisk Program; 2005.
2. Weisz B, Meirrow D, Schiff E, et al. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Exper Rev Anticancer Ther* 2004;4(5):889-902.
3. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005;190(3):467-73.
4. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6(5):328-33.
5. Bachanova V, Connors JM. How is Hodgkin lymphoma in pregnancy best treated? ASH evidence-based review 2008. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:33-4.
6. Cohen-Kerem R, Nulman I, Abramow-Newerly M, et al. Diagnostic radiation in pregnancy: perception versus true risks. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(1):43-8.
7. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, et al. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001;27(1):1-7.
8. Avilés A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991;36(4):243-8.
9. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2(3):173-7.
10. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, et al. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992;65(1):114-7.
11. Hicks RJ, Binns D, Stabin MG. Pattern of uptake and excretion of (18)F-FDG in the lactating breast. *J Nucl Med* 2001;42(8):1238-42.
12. Zuazu J, Julia A, Sierra J, et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 1991;67(3):703-9.

13. Peres RM, Sanseverino MT, Guimarães JL, et al. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res* 2001;34(12):1551-9.
14. Jacobs C, Donaldson SS, Rosenberg SA, et al. Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981;95(6):669-75.
15. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007;92(9):1230-7.
16. International Commission of Radiological Protection. Biological effect safer prenatal irradiation. *Ann ICRP* 2003;33(1-2):205-6.
17. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 2005;10(6):412-26.
18. Leslie KK, Koil C, Rayburn WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32(4):627-40.
19. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992;152(3):573-6.
20. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5(5):283-91.
21. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Management of cancer during pregnancy. *Arch Intern Med* 1998;148(9):2058-64.
22. Randall T. National registry seeks scarce data on pregnancy outcomes during chemotherapy. *JAMA* 1993;269(3):323-7.
23. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(2):257-69.
24. Yudkin JS, Martyn CN, Phillips DI, et al. Associations of micro-albuminuria with intra-uterine growth retardation. *Nephron* 2001;89(3):309-14.
25. Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA, et al. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-trans-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12(4):399-402.
26. Achdari C, Hohlfeld P. Cardiotoxic transplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):511-2.
27. Asker C, Norstedt Wikner B, Källén B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(12):899-906.
28. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, et al. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004;111(9):940-3.
29. Lynch CM, Sinnott JT 4th, Holt DA, et al. Use of antibiotics during pregnancy. *Am Fam Physician* 1991;43(4):1365-8.
30. Sifakis S, Angelakis E, Vardaki E, et al. Erythropoietin in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51(3):150-6.
31. Jacobs C, Donaldson SS, Rosenberg SA, et al. Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981;95(6):669-75.
32. Daly H, McCann SR, Hanratty TD, et al. Successful pregnancy during combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 1980;64(3):154-6.
33. Klepfish A, Schattner A, Shtalrid M, et al. Advanced Hodgkin's disease in a pregnant HIV seropositive woman: favorable mother and baby outcome following combined anticancer and antiretroviral therapy. *Am J Hematol* 2000;63(1):57-8.
34. Gelb AB, van de Rijn M, Warnke RA, et al. Pregnancy-associated lymphomas. A clinicopathologic study. *Cancer* 1996;78(2):304-10.
35. Nisce LZ, Tome MA, He S, et al. Management of coexisting Hodgkin's disease and pregnancy. *Am J Clin Oncol* 1986;9(2):146-51.
36. Anselmo AP, Cavalieri E, Enrici RM, et al. Hodgkin's disease during pregnancy: diagnostic and therapeutic management. *Fetal Diagn Ther* 1999;14(2):102-5.
37. Gobbi PG, Attardo-Parrinello A, Danesino M, et al. Hodgkin's disease and pregnancy. *Haematologica* 1984;69(3):336-41.

Síndrome de Nutcracker. Relato de caso*

Nutcracker of syndrome. Case report

Rafael de Almeida¹, Elvino Barros², Antonio Balbinotto³, Fernando S. Thomé⁴, Fernanda P. M. da Costa⁵

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

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A síndrome do pinçamento aorto-mesentérico da veia renal esquerda – síndrome de Nutcracker – acarreta hipertensão venosa renal e consequentemente o aparecimento de sintomas como dor no baixo ventre, varicocele e hematuria. A dificuldade no diagnóstico nestes casos pode atrasar o tratamento, submeter o paciente a procedimentos desnecessários e resultar em complicações relacionadas à compressão venosa. O objetivo deste estudo foi relatar o caso de um paciente atendido no ambulatório de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 22 anos, branco, com queixa de dor no baixo ventre, hematuria e obstrução urinária; com investigação básica etiológica inconclusiva. Investigações futuras, após aproximadamente

dois anos de sintomas, revelaram a síndrome de Nutcracker. O manuseio terapêutico inclui tratamento conservador, cirurgia aberta, endovascular ou cauterização química. **CONCLUSÃO:** A síndrome de Nutcracker é rara, sendo que o conhecimento desta condição é fundamental para suspeita clínica acurada, diagnóstico precoce e manuseio terapêutico adequado.

Descritores: Hematuria, síndrome de Nutcracker.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Mesoortic compression of the left renal vein, known as Nutcracker syndrome, causes renal venous hypertension and, consequently, the appearance of symptoms such as lower abdominal pain, varicocele and hematuria. The difficulty in the diagnosis may delay treatment, subject the patient to unnecessary procedures and complications of the venous compression. We report a case of a patient with hematuria treated at the Division of Nephrology in the Hospital de Clinicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brazil).

CASE REPORT: Male patient, 22 years of age, Caucasian, with complaints of pain in the lower abdominal, macroscopic hematuria and urinary obstruction, with basic investigation was inconclusive. Further investigation, after two years, revealed a nutcracker syndrome. Management can be conservative, open surgery, stent placement or intra-pelvic chemical cauterization.

CONCLUSION: The Nutcracker syndrome is rare and the knowledge of this condition is the cornerstone to accurate diagnosis and proper management.

Keywords: Hematuria, Nutcracker syndrome.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Nutcracker é caracterizada pela compressão da veia renal esquerda causada pela diminuição do ângulo entre a aorta abdominal e a artéria mesentérica superior¹. O aumento da pressão no sistema venoso renal provoca o desenvolvimento de circulação colateral e o aparecimento de varizes. Os sintomas incluem hematuria micro ou macroscópica, dor no flanco esquerdo ou hipogastro, varicocele,

1. Nefrologista; Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil

2. Nefrologista. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo/EPM. Porto Alegre, RS, Brasil

3. Nefrologista; Médico Contratado do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brasil

4. Nefrologista; Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Médico do Serviço de Nefrologia de Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brasil

5. Nefrologista; Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 13 de outubro de 2009

Aceito para publicação em 14 de janeiro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Rafael de Almeida

Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Rua Ramiro Barcelos 2350 - Bairro Santa Cecília

90035-903 Porto Alegre, RS.

Fone: (51) 3359-8295 – Fax (51) 3359-8121

E-mail: rfdalmeida@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

congestão pélvica, proteinúria e sintomas gastrintestinais²⁻⁴. A síndrome apresenta dificuldades para sua avaliação e necessita alto índice de suspeita clínica para obter um diagnóstico precoce e evitar procedimentos desnecessários e complicações como a trombose da veia renal⁵.

Os critérios sugeridos para o diagnóstico são: gradiente venoso entre a veia renal e a cava inferior ≥ 3 mmHg, o *Doppler* com aumento > 5 vezes na velocidade do fluxo na passagem pela artéria mesentérica superior em relação ao hilo renal e a angiotomografia ou angiorressonância com ângulo $< 45^\circ$. O ângulo normal entre a aorta abdominal e a artéria mesentérica superior é aproximadamente 90° .

O tratamento preconizado pode ser conservador, cirúrgico, químico e endovascular⁴. O tratamento cirúrgico está associado à alta morbidade e envolve a transposição da veia renal, o auto-transplante renal e o *bypass* entre a veia gonadal e a veia cava inferior⁴. A terapia endovascular com *stents* venosos possibilita terapêutica menos invasiva, o acompanhamento destes casos pode transformar a terapia endovascular no tratamento de escolha do pinçamento aorto-mesentérico da veia renal esquerda⁴.

O objetivo deste estudo foi relatar o caso de um paciente atendido no ambulatório de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com essa doença.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 22 anos, branco, previamente hígido, com queixa de dor no baixo ventre, hematúria macroscópica e obstrução urinária, sem outros sintomas urinários. Negava sintomas associados ou pródomos. Referia associação eventual dos episódios com realização de esforço físico. Sem história familiar de hematúria. Exames complementares: função renal normal; EQU: proteínas: ++, glicose: +++, hemoglobina: +++, leucócitos: 4 p/c, hemáceas: 100 p/c, pH: 6,0; densidade: 1020, nitrito: negativo, esterase leucocitária: negativo, urocultura negativa. Ultrassonografia (US) do aparelho urinário: rins de contornos regulares, ecogenicidade e tamanhos habituais, à direita $12 \times 7,7 \times 7$ cm e à esquerda $11,8 \times 6,3 \times 5,9$ cm. Sem evidência de hidronefrose ou cálculo renal. Bexiga com debris (coágulos) sem evidência de lesão parietal. Provas de coagulação: normais. Pielografia retrógrada: mínimas irregularidades parietais em ureteres bilateralmente. Urografia excretora: normal. Cistoscopia: sangramento ureteral à esquerda. Biópsia de bexiga: cistite crônica com edema de submucosa, cultura de micobactéria na urina: negativa, reação de *Mantoux*: 0; biópsia renal: presença de 19 glomerúlos, 17 normais, contendo hemáceas no interior da cápsula de Bowman em 2 deles e 2 globalmente esclerosados. Fibrose intersticial mínima focal. Audiometria normal.

Arteriografia visceral: artéria renal única bilateralmente.

Sem sinais de lesões vasculares nos rins. Realizado cateterismo venoso seletivo de veia renal esquerda com gradiente de 3 mmHg entre a veia renal e a veia cava inferior, compatível com hipertensão venosa.

Na angiotomografia de abdômen identificou-se pinçamento aorto-mesentérico com ângulo de 19° (Figura 1), determinando importante compressão da veia renal à esquerda com redução do calibre em aproximadamente 70%. Sem evidências de outras lesões significativas.

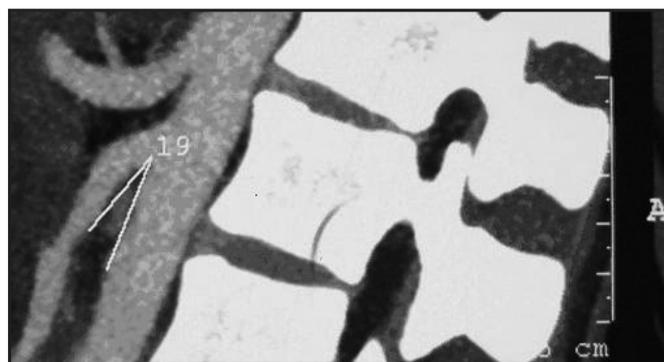


Figura 1 – Angiotomografia abdominal evidenciando estreitamento do ângulo entre a aorta e a artéria mesentérica superior

O paciente foi encaminhado para tratamento cirúrgico em março de 2008, realizando procedimento endovascular com flebografia de veia renal à esquerda que evidenciou retardo no esvaziamento de veia renal junto a veia cava inferior com gradiente de 5 mmHg. Realizada dilatação com balão seguido de colocação de *stent*. Venografia após implante sem retardo no esvaziamento e ausência de gradiente entre a veia renal esquerda junto ao hilo e a veia cava inferior ($\Delta = 1$ mmHg). O paciente mantém acompanhamento ambulatorial com equipe de Nefrologia e Cirurgia Vascular no HCPA e não apresentou novos episódios de hematúria até o momento.

DISCUSSÃO

A compressão da veia renal esquerda foi descrita pela primeira vez em 1950^{6,7}. A síndrome Nutcracker é rara e de difícil diagnóstico. As características clínicas e bioquímicas não são evidentes, assim como não é fácil a detecção da hipertensão da veia renal esquerda por procedimentos radiológicos. Portanto, a síndrome é, provavelmente, mais comum do que se encontra na literatura.

No presente caso, vários procedimentos (ecografia, cistoscopia, radiografia, tomografia) foram realizados e as causas mais comuns de hematúria macroscópica foram excluídas: infecção, litíase, malformação arteriovenosa e neoplasia do trato urinário.

A presença de proteinúria não nefrótica associada à presença de hemáceas dismórficas no sedimento urinário levantou a hipótese de hematúria de origem glomerular; entretanto, o

paciente apresentava cistoscopia evidenciando origem unilateral do sangramento. Mesmo assim, foi realizada biópsia renal. A proteinúria em pacientes com hipertensão da veia renal é secundária a lise de hemáceas na urina. Calcula-se que a proteinúria pode elevar 2+ ou 1 g/24h quando ocorre hemólise urinária.

A ausência de dor no flanco esquerdo, sintomas gastrintestinais e congestão pélvica levando à varicocele deixaram o quadro clínico menos característico. Nesse caso, a explicação para o fato foi que a drenagem da veia gonadal esquerda não ocorria através da veia renal, e sim diretamente para veia cava inferior.

A arteriografia evidenciou gradiente de 3 mmHg entre a veia renal esquerda e a veia cava inferior compatível com hipertensão venosa, secundária à compressão extrínseca reforçando a idéia da síndrome de Nutcracker.

Existem muitos procedimentos para o tratamento da compressão aorto-mesentérica. A conduta pode ser: conservadora, cirurgia aberta, colocação de *stent* e cauterização química intrapélvica⁴. Zhang e col.⁸ descreveram o seguimento de três pacientes tratados com colocação de *stent* (Wallstent) na veia renal esquerda, acompanhados por 4 a 54 meses. Todos os pacientes obtiveram melhora da dor, da hematúria e da proteinúria. O tratamento endovascular da síndrome de Nutcracker ainda não apresenta tempo de seguimento suficiente para se identificar as possíveis complicações ou procedimentos secundários. No entanto, o procedimento endovascular reduz o desconforto do paciente, a perda sanguínea, a morbidade, tempo de internação e custos hospitalares.

CONCLUSÃO

A síndrome de Nutcracker é caracterizada pela compressão da veia renal esquerda causada pela diminuição do ângulo

entre a aorta abdominal e a artéria mesentérica superior. Apresenta dificuldades para sua avaliação e necessita alto índice de suspeita clínica para obter um diagnóstico precoce e evitar procedimentos desnecessários e complicações como a trombose da veia renal.

O tratamento preconizado pode ser conservador, cirúrgico, químico e endovascular. A terapia endovascular com *stents* venosos possibilita uma terapêutica menos invasiva.

A raridade do caso descrito associado com a ausência de seguimento em longo prazo dos pacientes dificulta a escolha do tratamento para descompressão.

REFERÊNCIAS

1. Ahmed K, Sampath R, Khan MS. Current trends in the diagnosis and management of renal nutcracker syndrome: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31(4):410-6.
2. MacMahon HE, Latorraca R. Essential renal hematuria. *J Urol* 1954;71(6):667-76.
3. Low AI, Matz LR. Haematuria and renal fornical lesions. *Br J Urol* 1972;44(6):681-91.
4. Takemura T, Iwasa H, Yamamoto S, et al. Clinical and radiological features in four adolescents with nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14(10-11):1002-5.
5. Russo D, Minutolo R, Iaccarino V, et al. Gross hematuria of uncommon origin: the nutcracker syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998;32(3):E3.
6. El-Sadr AR, Mina E. Anatomical and surgical aspects in the operative management of varicocele. *Urol Cutaneous Rev* 1950;54(5):257-62.
7. Chen YM, Wang IK, Ng KK, et al. Nutcracker syndrome: an overlooked cause of hematuria. *Chang Gung Med J* 2002;25(10):700-5.
8. Zhang HK, Shen LG, Li M, et al. Diagnosis and treatment of left renal venal entrapment syndrome. *Chin J Gener Surg* 2001;16:511.

Porfiria cutânea tardia. Relato de dois casos*

Porphyria cutanea tarda. Case two reports

José Vitor de Oliveira Júnior¹, Daniele Loureiro Manguiera Paiva², Sheila de Farias Viana Castelo Branco Rocha², Neusa Valente³

*Recebido do Departamento de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A infreqüência da porfiria cutânea tardia (PCT) e as suas várias formas de apresentação clínica justificam tal exposição. O objetivo deste estudo foi relatar dois casos de PCT: uma secundária a fármacos e outra de origem familiar.

RELATO DO CASO: Caso 1: Paciente do sexo feminino, 70 anos com lesões bolhosas e vesiculosas no dorso das mãos, face e couro cabeludo havia dois anos, além de cicatrizes com *milium*. Fazia uso de fenitoína para epilepsia, sendo a PCT desencadeada por este fármaco. **Caso 2:** Trata-se de uma paciente de 35 anos com lesões vesiculosas e bolhosas no dorso das mãos, úlceras de difícil cicatrização, hiperpigmentação e hipertricose facial. História familiar positiva de um irmão com hemocromatose em tratamento.

CONCLUSÃO: A PCT resulta de um defeito enzimático caracterizado por diminuição da atividade da uroporfirino-*gênio-decarboxilase*. Hemocromatose hereditária, hepatite C, estrógenos e história familiar constituem os principais fatores de risco para porfiria cutânea tardia. Clinicamente,

observam-se vesículas, bolhas e ulcerações em áreas fotoexpostas, cicatrizes, pequenos cistos (*milium*), hipertricose e hiperpigmentação cutânea. O diagnóstico é clínico associado à dosagem de porfirinas na urina, sangue e fezes, podendo ser complementado com o exame histopatológico. A terapêutica inclui a eliminação do fator causal, flebotomias repetidas e/ou administração de cloroquina ou cimetidina por via oral.

Descritores: Microscopia de fluorescência, Doença, Porfiria cutânea tardia, Porfirinas.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The porphyria cutanea tarda (PCT) is an infrequent dermatosis and has several presentations that justify this paper. This objective of study was relating two PCT cases: one of them is a secondary drugs form and the other is a familiar one.

CASE REPORT: Case 1: A woman patient, 70 old year with bullous and vesicles on the hand, face and scalp along two years beside *milium* scars. This patient was being treated with phenytoin for brain's cysticercosis and this drug probably desencaded the PCT. The urinary's porphyrinas dosage elevated associated with histopalogic confirmed the diagnostic. **Case 2:** Woman patient, 35 old year with bullous and vesicles on the hand, ulcers that not scars. There was facial hyperpigmentation and hypertrichosis. Hers brothers has hemocromatosis.

CONCLUSION: The PCT is an enzymatic defect characterized for reduced uroporphyrinogen decarboxilasi's activity. Hereditary hemocromatosis, C hepatitis, estrogens and family history are the main risk factors for porphyria cutanea tarda. Clinically, we can observe vesicles, bullae and ulcers in areas exposed to light, atrophic scars, small cysts (*milia*), hypertrichosis and cutaneous hyper pigmentation. Clinical aspects associated to porphyrina's detection urinary, blood and stools makes the diagnosis. It can be complemented by skin's histopathology. The treatment can be done by eliminating the risk factors, repeated phlebotomies and/or introducing oral chloroquine or cimetidine.

Keywords: Disease, Microscopy fluorescence, Porphyria cutanea tarda, Porphyrins.

1. Médico Assistente do Departamento de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE); Pós-Graduando em Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brasil

2. Residente do Departamento de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE). São Paulo, SP, Brasil

3. Médica Assistente e Dermatopatologista do Departamento de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE); Doutorado pelo Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 28 de setembro de 2009

Aceito para publicação em 18 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. José Vitor de Oliveira Júnior

Av. Ibirapuera, 981 - Vila Clementino

04029-000 São Paulo, SP.

Fones: (11) 7392-1020/ (11) 5088-8250 - Fax (11) 5088-8250

E-mail: jozevas@bol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

A porfíria cutânea tardia (PCT), considerada a mais comum das doenças do metabolismo das porfirinas, ocorre devido a um defeito enzimático caracterizado por diminuição da atividade da uroporfirinogênio-decarboxilase (Urod)¹. Cerca de 75% dos pacientes com PCT possuem a forma esporádica ou adquirida (tipo I), cuja deficiência enzimática está restrita ao hepatócito. A forma familiar ou hereditária, responsável pelos demais casos que corresponde ao tipo II, em que o defeito enzimático está presente em todos os tecidos (eritrocitário e hepático), e III na qual tal defeito é restrito ao hepatócito. Além do defeito enzimático, há necessidade de interação com fatores desencadeantes para que a doença se manifeste clinicamente tais como alcoolismo, terapêutica estrogênica, sobrecarga de ferro e hepatite C². As manifestações clínicas da PCT incluem vesículas, bolhas e crostas nas áreas fotoexpostas, fragilidade cutânea e hipertricose³.

O objetivo do estudo foi apresentar dois casos de porfíria cutânea tardia em pacientes sintomáticos; sendo um na forma adquirida e relacionado ao uso de fenitoína e o outro, de caráter hereditário.

RELATO DOS CASOS

Caso 1: Paciente do sexo feminino, 70 anos, parda, aposentada, natural de Urú-SP e procedente de São Paulo-SP, relata que há 2 anos iniciou quadro de lesões bolhosas e vesiculosas, sendo algumas com conteúdo amarelo citrino e outras hemorrágicas, no dorso das mãos, colo, região cervical posterior e couro cabeludo. Apresentava ainda nas áreas fotoexpostas, erosões, ulcerações e cicatrizes com *milium*. Na face, observava-se aspecto esclerodermoide com discreta hiperpigmentação, hipertricose e acentuação das rítes periorais (Figura 1). A paciente fazia uso regular das seguintes medicações: fenitoína (300 mg/dia), devido a quadro de neurocisticercose em 1992, atenolol (25 mg/dia), diltiazem (60 mg/dia), atorvastatina (10 mg/dia), ácido acetilsalicílico (AAS) (100 mg/dia) e mononitrato de isossorbida (40 mg/dia). Antecedentes de tuberculose pulmonar aos 18 anos e infarto agudo do miocárdio aos 66 anos. Negava etilismo e tabagismo. A fluorescência da urina pela lâmpada de Wood mostrou-se avermelhada. Nos exames laboratoriais, a bioquímica hepática revelou transaminases discretamente elevadas (AST-66 e ALT-44), assim como ferritina (411), fosfatase alcalina (468) e GGT (301). Sorologias para vírus da imunodeficiência humana (HIV), sífilis, hepatites B e C foram não reagentes. A dosagem de uroporfirinogênio urinário mostrou-se elevada (233 µg/dL ou 385 µg/24h – VR < 60 µg/24h) e coproporfirinas normais (54 µg ou 89 µg/24h - VR < 160 µg/24h). O exame anatomopatológico

evidenciou clivagem subepidérmica exibindo papilas armadas, elastose solar e escamo-crosta compatíveis com PCT (Figuras 2 e 3). A paciente evoluiu com melhora clínica importante, após a suspensão do anticonvulsivante.

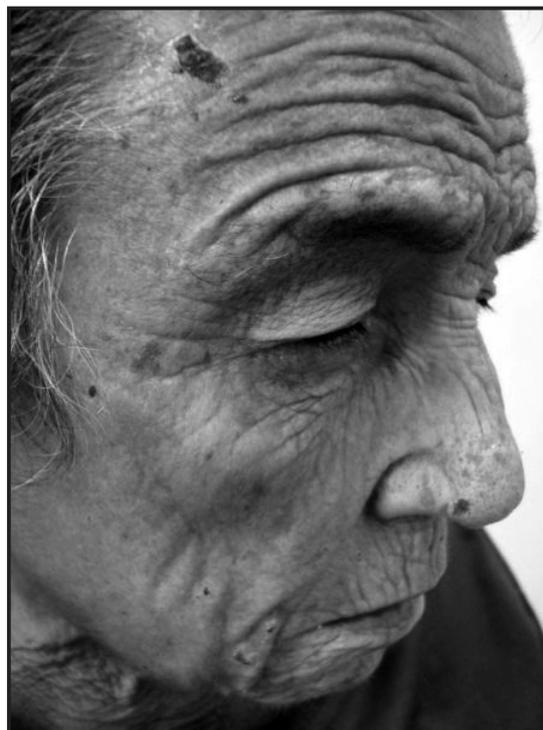


Figura 1 – Aspecto esclerodermoide com hipertricose e acentuação das rítes periorais

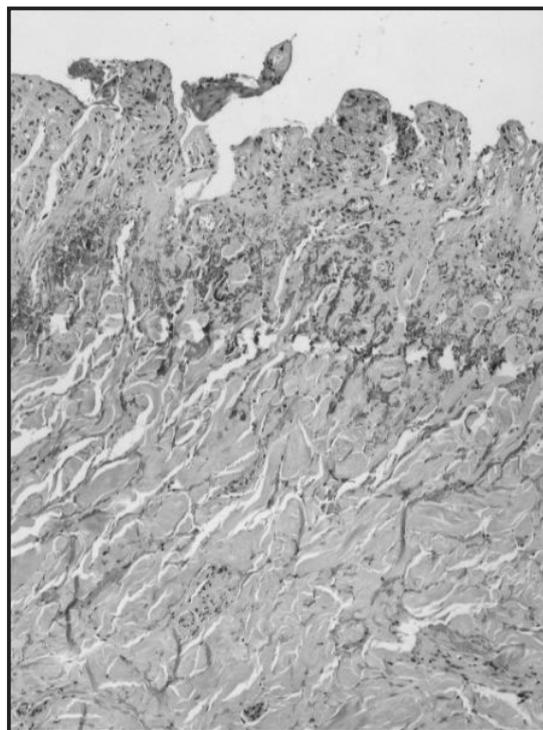


Figura 2 – Assoalho de clivagem subepidérmica exibindo papilas armadas e elastose solar
Hematoxilina-eosina (HE) 10 x.

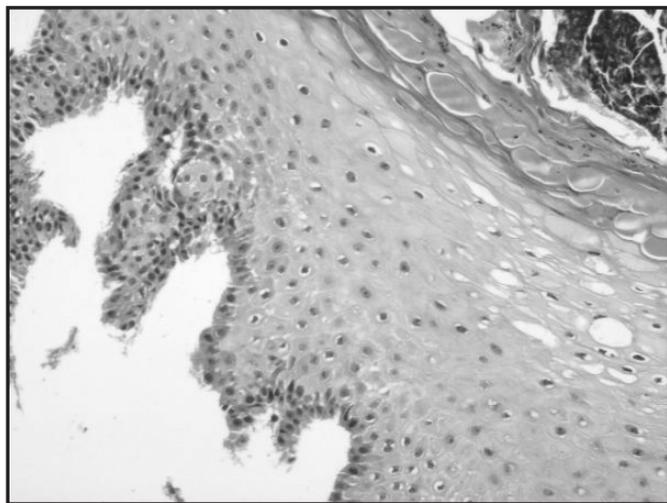


Figura 3 – Teto de clivagem subepidérmica mostrando escamo-crosta HE 200 x.

Caso 2: Paciente do sexo feminino, 35 anos, branca, funcionária pública, solteira, procedente de São Paulo-SP, relata que há cerca de 5 meses iniciou quadro de lesões bolhosas e vesiculosas no dorso das mãos, seguidas por ulcerações de difícil cicatrização e lesões tipo *milium*, associadas à prurido e ardência no local (Figura 4). Nítida hiperpigmentação e hipertricrose eram observadas na face, principalmente nas regiões malar e mentoniana. Referia também escurecimento da urina. A paciente negava uso de medicações, etilismo e tabagismo. História familiar de irmão mais velho com quadro cutâneo semelhante há um ano e meio, em tratamento recente com



Figura 4 – Lesões bolhosas e vesiculosas exulceradas no dorso das mãos

sangrias devido a hemocromatose. Nos exames laboratoriais, a bioquímica hepática revelou transaminases elevadas (AST-79 e ALT-166), assim como ferritina (696), fosfatase alcalina (103) e GGT (75). Sorologias para HIV, sífilis, hepatites B e C foram não reagentes. A dosagem de uroporfirinogênio urinário mostrou-se normal e coproporfirinas aumentadas (405 µg). O exame anatomopatológico evidenciou dermatite bolhosa subepidérmica associada a escasso infiltrado linfomononuclear e papilas dérmicas armadas no assoalho da bolha (*Festooning*). O PAS mostrou espessamento da parede dos vasos papilares por material PAS positivo, diastase resistente. À imunofluorescência houve expressão dos marcadores IgG, IgM, C1 e C3 nas paredes dos capilares, com padrão linear e de C3 e IgG na membrana basal. A paciente está em tratamento com difosfato de cloroquina (250 mg) 2 vezes por semana há 1 mês e foi encaminhada para realização de sangrias. Até o momento não apresentou melhora significativa.

DISCUSSÃO

A PCT, a mais frequente das porfirias é universal e acomete geralmente indivíduos de meia idade. No passado, a doença predominava em homens, mas atualmente há aumento da incidência em mulheres, devido à ingestão de estrogênios e ao aumento do consumo de álcool³.

A enzima uroporfirinogênio-decarboxilase é codificada por um gene localizado no cromossomo 1p34, que faz parte da cadeia de síntese do grupamento heme, elemento constituinte da hemoglobina e que é sintetizado na medula óssea e no fígado. A deficiência dessa enzima resulta no acúmulo de porfirinas, ocasionando o quadro de fotossensibilização⁴.

Os principais fatores relacionados à diminuição da atividade da Urod são: a sobrecarga de ferro, a ativação do citocromo P450 e o aumento do suplemento de ácido delta-aminolevulínico (ALA)³. A sobrecarga de ferro hepático resultante do aumento da ingestão alimentar, da absorção intestinal aumentada (álcool e estrogênios) ou da liberação do ferro ligado à ferritina por uma infecção viral crônica (hepatite C), promove a formação de fatores reatores do oxigênio que inativa a Urod. A PCT também pode ser desencadeada pela indução do citocromo P450 por medicamentos diversos denominados porfirinogênicos, entre eles os hidantoinatos. No primeiro caso relatado, a paciente fazia uso de fenitoína há 17 anos. O aumento do ALA está relacionado ao acúmulo de precursores de inibidores da Urod⁵⁻⁷.

Os principais fatores predisponentes da PCT são hemocromatose genética subclínica, infecção pelo vírus da hepatite C, álcool e estrogênios, sendo fundamental a investigação desses fatores de risco em todos os pacientes. Embora a sobrecarga hepática de ferro e a infecção pela hepatite C sejam importantes fatores de risco, isoladamente eles são insuficientes para causar PCT. Menos de 10% dos indivíduos com acúmulo patológico de ferro hepático e uma minoria dos pacientes com hepatite

C e hemocromatose clínica desenvolvem a doença. A mutação Cys282Tyr no gene da hemocromatose tem sido identificada como fator de susceptibilidade à PCT adquirida ou familiar. O efeito do álcool pode ser parcialmente explicado pelo aumento da sobrecarga hepática e sistêmica de ferro, além da indução de isoenzimas do citocromo P450. O uso de estrógenos é um fator de risco isolado em 25% das mulheres com PCT e sua suspensão geralmente é suficiente para a remissão da doença. O mecanismo pelo qual ele atua na expressão do quadro ainda não está estabelecido. Outros fatores relacionados com a gênese da doença são: hemodiálise, diabetes *mellitus* não insulino-dependente, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, hepatites A e B, malignidades hematológicas, anemia sideroblástica, talassemia e vírus da imunodeficiência humana (HIV)^{2,3}.

A porfíria cutânea tardia pode ser considerada uma fotodermatose, sendo as mãos, a face e os braços os locais mais comprometidos. Pequenos traumas levam à formação de bolhas que, ao se romperem, dão lugar a crostas aderentes que são substituídas por cicatrizes e pequenos cistos (miliúm). A hipertricose facial geralmente se inicia pelas regiões frontal, temporal e periorbitária. Hiperpigmentação cutânea aparece na face e nas regiões malares e periorbitárias, apresentando-se como coloração castanho-escura, castanho-azulada difusa ou castanho-purpúrea. Alopécia cicatricial ocorre nas áreas de comprometimento cutâneo repetido. Em menor número aparecem lesões esclerodermoides - áreas induradas, de coloração amarelada ou brancacenta simulando esclerodermia cutânea. Calcinose cutânea com ulcerações podem se desenvolver nessas lesões, principalmente nas regiões pré-auriculares¹⁻³. O diagnóstico clínico de PCT sintomático nos casos relatados foi feito pela presença de bolhas e erosões, principalmente nas áreas expostas, pela hiperpigmentação e aspecto esclerodermóide da face associado à hipertricose.

A histologia cutânea das vesículas e bolhas mostra fenda subepidérmica com papilas dérmicas elevando-se irregularmente do assoalho da bolha para seu interior - aspecto festonado. Mostra ainda a presença de degeneração basofílica do colágeno, espessamento da parede dos vasos da derme papilar e infiltrado inflamatório. Na junção dermoepidérmica, na parede dos vasos dérmicos e ao redor destas, encontrou-se material PAS positivo. A imunofluorescência direta da lesão na doença em atividade é positiva em quase 100%, principalmente para IgG, mas também ocorre depósito de IgM, C3, fibrina e IgA na parede dos vasos da derme papilar e junção dermoepidérmica³.

A maioria dos pacientes com PCT tem evidências de sobrecarga de ferro, manifestada por níveis elevados de ferro sérico e/ou aumento do armazenamento hepático de ferro². Níveis elevados da transaminase glutâmico-oxaloacética ocorrem mais frequentemente no grupo em que a ingestão do álcool é o fator desencadeante. O exame laboratorial mais útil para o diagnóstico da PCT é a determinação das porfirinas na urina, fezes e sangue. Existem, entretanto, testes mais simples para determi-

nação grosseira da presença de porfirinas na urina, como a fluorescência das porfirinas através da luz de Wood. Quando os níveis das porfirinas estão elevados, a urina toma-se marrom-avermelhada e fluoresce laranja sob a luz de Wood^{2,3}.

No manuseio terapêutico, a identificação e eliminação do fator causal (tóxicos ambientais, ingestão de álcool, estrogênio e ferro) melhoram o quadro clínico e a função hepática, assim como a secreção das porfirinas. A maioria dos pacientes, no entanto, necessita de abordagem através de flebotomias repetidas e/ou administração de cloroquina por via oral. As flebotomias são feitas semanalmente ou bissemanalmente com retiradas de 500 mL por sessão, até a hemoglobina atingir nível $\leq 11\text{g}\%$, ou o ferro sérico atingir $\leq 50\text{-}60\ \mu\text{g}\%$, ou as porfirinas urinárias atingirem cifras $< 400\ \mu\text{g}$. A cloroquina é administrada duas vezes por semana, inicialmente com 125 mg/semana por um mês, depois na dose de 250 mg em duas tomadas semanais². A cimetidina, um antagonista de receptores H2 também é descrita como opção terapêutica na PCT na dose de 800 mg/dia⁸.

CONCLUSÃO

A PCT é a forma mais comum de porfíria. Trata-se de uma afecção metabólica cujas repercussões clínicas podem ser muito variáveis acometendo tanto a pele quanto outros órgãos tais como o fígado, como apresentado nos dois casos. Na abordagem desta condição faz-se necessário avaliar a exposição à possíveis fatores que estejam desencadeando o quadro, tais como anticonvulsivantes, estrógenos, álcool e hepatite.

REFERÊNCIAS

1. Silva MM, Trope BM, Fonseca JCM, et al. Porfíria cutânea tardia sintomática: relato de um caso. *An Bras Dermatol* 1990;65(2):196-7.
2. Sarkany RP. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:225-32.
3. Vieira FMJ, Martins JEC. Porfíria cutânea tardia. *An Bras Dermatol* 2006;81(6):573-84.
4. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, et al. The porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, (editors) et al. *The molecular and metabolic basis of inherited disease*. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1995. p. 2103-59.
5. Bruguera M. Liver involvement in porphyria. *Semin Dermatol* 1986;5(2):178-85.
6. Farinati F, Cardin R, De Maria N, et al. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(4):449-56.
7. Woscoff A, Daneziger E. Porfíria cutanea tarda e vasculite. *An Bras Dermatol* 1986;61(2):137-40.
8. Horie Y, Tanaka K, Okano J, et al. Cimetidine in the treatment of porphyria cutanea tarda. *Intern Med* 1996;35(9):717-9.