

Fundada em 1989

Presidente

Antonio Carlos Lopes

Vice-Presidente

César Alfredo  
Pusch Kubiak

Secretário

Mário da Costa  
Cardoso Filho

1º Tesoureiro

Zied Rasslan

Diretores

Assuntos Internacionais

Flávio José Momburu Job

Proteção ao Paciente

Luiz José de Souza

Marketing e Publicidade

Maria de Fátima  
Guimarães Couceiro

Sociedade Brasileira  
de Clínica Médica

Rua Botucatu, 572 - Conj. 112

04023-061 - São Paulo, SP

Fone: (11)5572-4285

Fax: (11)5572-2968

E-mail: sbcm@sbcm.org.br

Indexada na  
Base de Dados

LILACS

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

A RBCM não assume  
qualquer responsabilidade  
pelas opiniões emitidas  
nos artigos

## Sumário

### Editorial

291

#### Mudança dos critérios Qualis!

*Change the Qualis criteria!*

### ARTIGOS ORIGINAIS

294

#### A lesão apical em pacientes cardiopatas chagásicos crônicos. Estudo clínico e ecocardiográfico

*The apical lesion in chronic chagasic myocardial pathology. A clinical and echocardiographic study*

Cristina Brandt Friedrich Martin Gurgel, Clayde Regina Mendes, Elaine Coutinho, Karen Carrijo, Nathalia Franzini

299

#### Tosse persistente: qualidade de vida e avaliação clínica dos resultados de terapia com anti-sépticos pulmonares

*Persistent cough: clinical assessment of quality-of-life and treatment outcome using pulmonary antiseptics*

Carlos Pereira Nunes, Paulo César de Oliveira, Júlio Maria de Oliveira, Taina Silva Vallim Moreira, Lisa Oliveira, Oscar Roberto Guimarães, Mario Kirzner, Helio Rzetelna, João Gabriel Lima Daher, Mauro Geller

306

#### O portador de insuficiência renal crônica e sua dependência ao tratamento hemodialítico: compreensão fenomenológica

*The holder of chronic kidney failure and its dependence on hemodialysis treatment: phenomenological understanding*

Fábio de Souza Terra, Ana Maria Duarte Dias Costa, Carla Cristina Santos Ribeiro, Cibele Siqueira Nogueira, João Paulo Prado, Marina Dias Costa, Rosane Dias Costa, Estevão Tavares de Figueiredo, Aline Moterani de Moraes

311

#### Score thrombolysis in myocardial infarction para avaliação de risco em síndrome coronariana aguda em hospital particular no Sul do Brasil

*Thrombolysis in myocardial infarction score to acute coronary syndrome evaluation in a private service in South Brazil*

Márcia Regina Pereira, Aline Santos, Thiago Mamôru Sakae

316

#### Diabetes e suas comorbidades no Programa de Saúde da Família Vila Davi em Bragança Paulista, SP

*Diabetes and its comorbidities in Vila Davi Family Health Program, Bragança Paulista, SP*

Carolina de Toledo Lima, Danilo Toshio Kanno, Marcus Cezar Recco Gonçalves, Débora Magrini Baratella Assis, Estela Márcia Flores Giancesella

320

#### Associação da hipertensão arterial com polimorfismo da enzima conversora da angiotensina em indivíduos idosos

*Association of hypertension with polymorphism of angiotensin converting enzyme in elderly persons*

Bruno Vinicius Pimenta de Almada, Valcíméria Braun, Bernardo Azouy Nassour, Tassianne de Souza Ferreira, Flávia de Paula, Renato Lírio Morelato

323

#### Perfil epidemiológico dos pacientes com Hanseníase atendidos em Centro de Saúde em São Luís, MA

*Epidemiological profile of leprosy patients treated at health Center in São Luís, MA*

Hivena Maria Nogueira Lima, Naime Saaui, Vanja Raposo Lima da Costa, Guilherme Tude Coelho Neto, Patrícia de Maria Silva Figueiredo

328

#### Avaliação do efeito do aspartame em ratas tratadas durante a prenhez e o reflexo do tratamento em seus fetos

*The evaluation of aspartame administration in rats treated during pregnancy and its effect in their fetuses*

Marlene Leite Godoy Vieira de Souza, Ana Maria Duarte Dias Costa, Fábio de Souza Terra, Fernando Vieira de Souza

### MEDICINA DE URGÊNCIA

333

#### Profilaxia dos sangramentos gastrintestinais em Medicina de Urgência

*Prophylaxis of gastrointestinal bleeding in Emergency Medicine*

Etianna Andrade Araujo1, Felipe Sakr Callou Torres1, Flávia Souza Carneiro, Kaline Viana Costa, Maria Tereza Galvão Guioiti, Renato Delascio Lopes, Hélio Penna Guimarães

### ARTIGOS DE REVISÃO

338

#### Hormonioterapia paliativa em câncer de mama: aspectos práticos e revisão da literatura

*Palliative hormonal therapy for breast cancer: a practical review literature*

Jorge Henrique Santos Leal, Daniel Cubero, Auro Del Giglio

344

#### Efeitos adversos no sistema nervoso central dos fármacos antiepiléticos em idosos

*Adverse effects on the central nervous system by antiepileptic drugs in elderly*

Brígida Caroline Saraiva Barreto, Paulo Sérgio Massabki

350

#### Diretrizes clínicas: como avaliar a qualidade?

*Clinical guidelines: how to evaluate its quality?*

Robespierre Costa Ribeiro

356

#### Aspectos clínicos da mucopolissacaridose tipo VI

*Clinical aspects of mucopolysaccharidosis type VI*

Carolina Alves Mizuno, Joseane Brostel Figueiredo, Ismária Tavares Viana Teza, Leticia Gondim Naves Taira, Tainah de Almeida Silva, Darlene Lou-san Paixão, José Carlos Mizuno

### RELATOS DE CASOS

362

#### Doença de Madelung. Relato de caso

*Madelung's disease. Case report*

Angela Cristina Bortoncello, Renata Viana da Silva, Rafael Lírio Bortoncello, Patrícia Érica C. Daldon

365

#### Aspectos etiopatogênicos do câncer exócrino do pâncreas. Relato de caso

*Etiopathogenic aspects of the exocrine pancreatic cancer. Case report*

*Case report*

João Gaspar Corrêa Meyer Neto, Guilherme Loures Penna

367

#### Opções terapêuticas e dificuldades no manuseio de paciente acromegálica. Relato de caso

*Therapeutic options and difficulties in the handle of the patient with acromegaly. Case report*

Carolina Lemos Souto, Luiza Paulino Guerra, Edvaldo Casoti Junior, Levi-mar Rocha Araujo

# Mudança dos critérios Qualis!

## *Change the Qualis criteria!*

A Associação Médica Brasileira (AMB) preocupada com o futuro das publicações científicas brasileiras, depois da divulgação dos novos critérios QUALIS da CAPES, vem desde agosto de 2009 organizando uma série de encontros em sua sede em São Paulo, em parceria com a Associação Brasileira de Editores Científicos – ABEC Brasil. Os encontros resultaram em um editorial denominado *Classificação dos periódicos no sistema QUALIS da CAPES – a mudança dos critérios é URGENTE!* Este foi assinado por 62 editores de revistas científicas e publicado na íntegra em todas elas e em outras inúmeras principalmente na área da saúde, evidenciando uma sensibilização e um envolvimento cada vez maior dos periódicos nacionais em discutir problemas comuns<sup>1</sup>.

A comunidade científica continua preocupada com as perspectivas, os rumos e o futuro dos periódicos brasileiros<sup>2,3</sup>. Assim, na reunião de 18 de março os editores presentes puderam avaliar as repercussões do primeiro Editorial que serviu de base para discussões em eventos e reuniões científicas pelo país. Esta última reunião contou com a participação da Dra. Lilian Caló, Coordenadora de Comunicação Científica e Avaliação do SciELO, que apresentou estudo comparativo dos periódicos brasileiros na referida base classificados por dois critérios: o primeiro conforme o fator de impacto ISI/JCR, que usa somente as revistas indexadas na base Thomson Reuters, e segundo um índice composto pela somatória simples dos fatores de impacto ISI/JCR e do SciELO. O fator de impacto SciELO, que também considera citações de todos os periódicos da sua base, modifica significativamente o número de citações obtidas e, conseqüentemente, eleva o fator de impacto dos periódicos brasileiros. Este fato ficou mais evidente com a demonstração apresentada pela Dra. Caló do ganho percentual obtido pelos periódicos com a adoção do índice composto. Fica claro que associar outros índices, criar equivalências ou alternativas diversas podem favorecer a qualificação das revistas nacionais, melhorando sua visibilidade e favorecendo a indexação internacional. Também deve se considerar que os pesquisadores nacionais estão preferindo publicar seus conteúdos em revistas estrangeiras ao invés de fazê-los em revistas nacionais. Esta escolha, melhora a qualificação do Programa de Pós-graduação aos quais estão inseridos, conquistam fator de impacto mais elevado e aumentam o índice H; tudo isso única e exclusivamente por conta dos novos critérios adotados pela CAPES. A busca de maior visibilidade e qualidade da produção nacional não deve ser avaliada somente pelos artigos, mas também por maior qua-

lificação de nossos periódicos para que eles sejam reconhecidos internacionalmente.

Considerando que para atual avaliação trienal da CAPES os critérios já estão definidos, os editores reunidos decidiram elaborar um novo editorial contendo uma lista de sugestões a ser encaminhada para a coordenação da CAPES para a próxima avaliação. A lista de sugestões que complementam a do primeiro editorial é a seguinte:

- *revisão dos critérios usados pela CAPES para classificação dos periódicos, sugerindo que seja adotado o fator de impacto composto pela somatória dos fatores de impacto ISI/JCR e SciELO;*
- *obtenção de um assento para a ABEC Brasil (Associação Brasileira dos Editores Científicos) no Conselho Técnico Científico da CAPES, para que os editores possam ser ouvidos no processo;*
- *solicitação da “Bolsa do Editor” junto ao CNPq para auxílio à editoração científica destinada a editores de revistas brasileiras que recebem apoio da referida agência de fomento. Este recurso tem por objetivo aprimorar a qualidade das revistas obtendo maior dedicação de seus editores às funções editoriais;*

Além disto, os editores reunidos decidiram obter apoio da Academia Brasileira de Ciências, da FINEP e do Deputado Eleuses Vieira de Paiva para suas reivindicações e sugestões. Num segundo momento os editores solicitarão ao CNPq detalhamento dos resultados e dos critérios adotados para distribuição dos recursos dos Editais para Auxílio à Editoração (AED). Com estas informações os editores pretendem construir um banco de dados com informações sobre orçamentos anuais dos periódicos brasileiros que será útil para análise comparativa e cooperação mútua. A divulgação dos dois editoriais e sua discussão continua sendo nossa meta em buscar o reconhecimento que os periódicos nacionais necessitam e merecem.

## REFERÊNCIAS

1. Classificação dos Periódicos no sistema QUALIS da CAPES – A mudança dos critérios é urgente! Rev Assoc Med Bras 2010;56(2):127-43.
2. de Lucena AF, Tibúrcio RV. Qualis periódicos: visão do acadêmico na graduação médica. Rev Assoc Med Bras 2009;55(3):247-248.
3. Rocha-e-Silva M. O novo Qualis, ou a tragédia anunciada. Clinics 2009;64(1):1-4.

**Correspondência:** Bruno Caramelli

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

Assinam este editorial:

Adagmar Andriolo	Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial
Alfredo José Afonso Barbosa	Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial
Antonio Carlos Lopes	Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Arnaldo José Hernandez	Revista Brasileira de Medicina do Esporte
Aroldo F. Camargos	Revista Femina
Benedito Barraviera	Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases
Bogdana Victoria Kadunc	Surgical & Cosmetic Dermatology da Soc. Brasileira de Dermatologia
Bruno Caramelli	Revista da Associação Médica Brasileira
Carlos Brites	Brazilian Journal of Infectious Diseases
Dejair Caitano do Nascimento	Hansenologia Internationalis
Domingo M. Braile	Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular
Dov Charles Goldenberg	Revista Brasileira de Cirurgia Plástica
Edmund Chada Baracat	Revista da Associação Médica Brasileira
Edson Marchiori	Revista Radiologia Brasileira
Eduardo de Paula Vieira	Revista Brasileira de Coloproctologia
Flávia Machado	Revista Brasileira de Terapia Intensiva
Geraldo Pereira Jotz	Revista Brasileira de Cirurgia Cabeça e Pescoço
Gianna Mastroianni Kirsztajn	Jornal Brasileiro de Nefrologia
Gilberto Camanho	Revista Brasileira de Ortopedia
Gustavo Gusso	Medicina Família e Comunidade
Ivomar Gomes Duarte	Revista de Administração em Saúde
Izelda Maria Carvalho Costa	Anais Brasileiros de Dermatologia
João Ferreira de Mello Júnior	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology
Joel Faintuch	Revista Brasileira de Nutrição Clínica
José Antônio Baddini Martinez	Jornal Brasileiro de Pneumologia
José Antônio Livramento	Arquivos de Neuro-Psiquiatria
José Eduardo Ferreira Manso	Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
José Eulálio Cabral Filho	Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil
José Heverardo da Costa Montal	Revista da Associação Brasileira de Medicina de Tráfego
José Luiz Gomes do Amaral	Revista da Associação Médica Brasileira
José Luiz Martins	Archives of Pediatric Surgery
Jurandyr Moreira de Andrade	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
Leonardo Caçado Monteiro Savassi	Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade
Luís dos Ramos Machado	Arquivos de Neuro-Psiquiatria
Luiz Augusto Casulari	Brasilia Médica
Luiz Eugenio Garcez Leme	Geriatrics & Gerontologia
Luiz Felipe P. Moreira	Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Luiz Henrique Gebrim	Revista Brasileira de Mastologia
Marcelo Madeira	Revista Brasileira de Mastologia
Marcelo Riberto	Revista Acta Fisiátrica
Marcus Bastos	Jornal Brasileiro de Nefrologia
Mário Cícero Falcão	Revista Brasileira de Nutrição Clínica
Mario J. da Conceição	Revista da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Mauricio Rocha e Silva	Revista Clinics
Milton Artur Ruiz	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Milton K. Shibata	Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia
Mittermayer Barreto Santiago	Revista Brasileira de Reumatologia
Nelson Adami Andreollo	Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva
Nivaldo Alonso	Brazilian Journal of Craniomaxilofacial Surgery
Oswaldo Malafaia	Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva
Olavo Pires de Camargo	Acta Ortopédica Brasileira

Paulo Manuel Pêgo Fernandes  
Regina Helena Garcia Martins  
Renato Soibelman Procyanoy  
Ricardo César Pinto Antunes  
Ricardo Fuller  
Ricardo Guilherme Viebig  
Ricardo Nitrini  
Rogério Dedivitis  
Ronaldo Damião  
Rosângela Monteiro  
Sergio Lianza  
Sigmar de Mello Rode  
Tarcisio E.P. Barros Filho  
Wallace Chamon  
Winston Bonetti Yoshida  
Zuher Handar

São Paulo Medical Journal  
Brazilian Journal of Otorhinolaryngology  
Jornal de Pediatria  
Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia  
Revista Brasileira de Reumatologia  
Arquivos de Gastroenterologia  
Dementia & Neuropsychologia  
Revista Brasileira de Cirurgia Cabeça e Pescoço  
Urologia Contemporânea  
Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular  
Revista Medicina de Reabilitação  
Brazilian Oral Research  
Acta Ortopedica Brasileira  
Arquivos Brasileiros de Oftalmologia  
Jornal Vascular Brasileiro  
Revista Brasileira de Medicina do Trabalho

# A lesão apical em pacientes cardiopatas chagásicos crônicos. Estudo clínico e ecocardiográfico\*

## *The apical lesion in chronic chagasic myocardial pathology. A clinical and echocardiographic study*

Cristina Brandt Friedrich Martin Gurgel<sup>1</sup>, Clayde Regina Mendes<sup>2</sup>, Elaine Coutinho<sup>3</sup>, Karen Carrijo<sup>4</sup>, Nathalia Franzini<sup>4</sup>

\*Recebido de: Grupo de Estudos da Doença de Chagas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-CAMPINAS). Campinas, SP

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A lesão apical (LA) é sede de trombozes e marcadora de mau prognóstico na doença de Chagas. O ecocardiograma bidimensional é um exame útil na avaliação de alterações morfofuncionais em cardiopatas chagásicos crônicos (CCC). O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência da LA em CCC, diagnosticada por meio do ecocardiograma bidimensional com Doppler, e estudar clinicamente estes pacientes.

**MÉTODO:** Realizou-se um estudo retrospectivo de prontuários de CCC submetidos ao ecocardiograma bidimensional com Doppler. Os pacientes foram divididos em dois grupos, na dependência da presença (Grupo A) ou ausência (Grupo B) da LA. Foram estudadas variáveis clínicas e ecocardiográficas, que foram submetidas à análise estatística.

**RESULTADOS:** Foram incluídos 100 pacientes; 21 no grupo A [13-(61,9%) do sexo masculino; idade média de 61,10 anos] e 79 no B [46-(58,23 %) do sexo feminino; idade média de 57,01 anos]. Dos 50 pacientes miopatas, 70 batmopatas e 60 dromopatas observados, a LA esteve presente respectivamente em 17 (34,0%), 13 (18,6%) e 11 (18,3%). As três formas clínicas simultaneamente foram observadas em 26 pacientes, desses,

sete (26,9%) apresentavam LA. A hipertensão arterial foi a comorbidade mais frequente, encontrada em 61 pacientes (61%), 11 (52,38%) eram do grupo A. No grupo B, 82,5% (52 pacientes) tinham fração de ejeção maior ou igual a 55, enquanto no grupo A, 26,3% (5 pacientes) a tinham abaixo de 55. Três casos de trombose foram diagnosticados ao Ecocardiograma; em dois o trombo se localizava na própria LA.

**CONCLUSÃO:** A LA foi encontrada em 21% dos casos, sem diferença estatisticamente significativa entre os gêneros. Nestes pacientes, 85% estavam acima de 50 anos (sem relevância estatística), e apresentava predomínio da forma miopática (com significância estatística), o que pode indicar progressão da doença. Dos casos com trombose, todos tinham LA e apresentavam concomitantemente miopatia, batmopatia e dromopatia. Em nenhum caso foi feito diagnóstico de LA em ventrículo direito, o que pode mostrar uma limitação do método diagnóstico empregado.

**Descritores:** Cardiopatia chagásica, Doença de Chagas, Lesão apical.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The apical lesion (AL) is the seat of thrombosis and a marker of poor prognosis in Chagas disease. Bi-dimensional echocardiogram is a helpful tool in the evaluation of morphofunctional changes in chronic chagasic cardiopathy (CCC). The objective of this study was to evaluate the frequency of AL in CCC, diagnosed by bi-dimensional Doppler echocardiography and study these patients clinically.

**METHOD:** A retrospective study of CCC medical records was conducted. The patients were submitted to a bi-dimensional Doppler echocardiogram. The patients were submitted to a bi-dimensional Doppler echocardiogram and then divided into two groups, depending on the presence (Group A) or absence (Group B) of AL. We studied clinical and echocardiographic variables that were subjected to statistical analysis.

**RESULTS:** 100 patients were included, 21 in group A [13 - (61.9%) males, average age 61.10 years old] and 79 in B [46 - (58.23%) females, average age 57.01 years old]. In this study we found 50 patients with myopathy, 70 with arrhythmias and 60 patients had intracardiac conduction disturbances. Among these patients, AL was present respectively in 17 (34.0%), 13 (18.6%) and 11 (18.3%). These three clinical forms were ob-

1. Docente da Disciplina de Semiologia Prática do Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-CAMPINAS); Responsável pelo GEDOC (Grupo de Estudos da Doença de Chagas); Médica Assistente do Ambulatório de Cardiologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro (PUC-CAMPINAS); Mestre e Doutora em Clínica Médica da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil

2. Docente de Estatística na Faculdade de Matemática; Doutora em Educação; Pós-Doutora em Educação Matemática. Campinas, SP, Brasil

3. Médica Residente de Clínica Médica do Hospital e Maternidade Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-CAMPINAS). Campinas, SP, Brasil

4. Graduandas (6º Ano) de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-CAMPINAS). Campinas, SP, Brasil

Apresentado em 08 de abril de 2010

Aceito para publicação em 15 de julho de 2010

Endereço para correspondência:  
Dra. Cristina B. F. Martin Gurgel  
Rua MMDC, 47/101  
13025-130 Campinas, SP.  
E-mail: cbfmgurgel@ig.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

served simultaneously in 26 patients and seven of them (26.9%) had AL. High blood pressure was the most common comorbidity which was found in 61 patients (61%); 11 (52.38%) of these patients had AL. In group B, 82.5% (52 patients) had an ejection fraction measured by echocardiography greater than or equal to 55; while in group A, 26.3% (5 patients) had an ejection fraction less than 55. Three cases of thrombosis were diagnosed by echocardiography; the thrombus was located in AL itself in two of these cases.

**CONCLUSION:** AL was found in 21% of the cases and there was no significant statistically difference between genders. 85% of these patients were above 50 years old (no statistical significance between groups), and showed a prevalence of myopathic form (with statistical significance), which may indicate disease progression. Among the cases of thrombosis, all patients had AL and presented myopathy, arrhythmias and intracardiac conduction disturbances. None of the cases demonstrated the presence of AL on the right ventricle, which may show a limitation of the diagnostic method used.

**Keywords:** Apical lesion, Chagas disease, Chagasic cardiopathy.

## INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma antropozoonose, resultante da infecção pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e cujo principal meio de transmissão ocorre através da picada de insetos hematófagos. Está distribuída em todas as Américas, desde o sul dos Estados Unidos até a Argentina e o Chile<sup>1</sup>. Estima-se que existam de 12 a 14 milhões de indivíduos infectados nas áreas endêmicas da América Latina, dos quais 3,5 milhões estão no Brasil<sup>2-4</sup>. Os chagásicos são encontrados na maioria dos estados brasileiros, com predomínio nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste<sup>4</sup>.

A doença acomete indivíduos de ambos os sexos, porém é mais prevalente no masculino<sup>5,6</sup> e a idade média dos portadores varia entre 40 e 50 anos para ambos os sexos<sup>5</sup>. A maioria dos infectados era proveniente de áreas rurais<sup>5</sup>, contudo, devido à implementação de políticas econômicas urbanizadoras nas últimas décadas, um elevado número destes indivíduos foi atraído para a periferia das grandes cidades, configurando uma progressiva urbanização da doença<sup>7</sup>.

Desde a década de 80 quando os programas de controle vetorial tornaram-se efetivos e com ampla cobertura, este tipo de transmissão vem perdendo sua importância no país, com interrupção dessa via em oito dos 12 estados originalmente endêmicos para o principal vetor, o *Triatoma infestans*. As demais formas de transmissão incluem a transfusional, vertical (ou materno fetal) e oral (por ingestão de alimentos contaminados). Mecanismos menos comuns envolvem a transmissão por leite materno, acidentes laboratoriais, transplantes de órgãos e sexual (rara)<sup>8,9</sup>.

A maioria dos indivíduos infectados pelo *T. cruzi* alberga o parasito nos tecidos e sangue durante toda a vida, podendo ou não manifestar a doença, que é classificada em aguda e crônica, de acordo com o tempo de infestação e a apresentação clínica<sup>10</sup>.

As formas crônicas mais corriqueiras são a digestiva e a cardíaca; as mistas e o acometimento nervoso são menos comuns<sup>10</sup>. O

envolvimento cardíaco na doença de Chagas é a manifestação mais grave da doença, se desenvolve em 25% a 30% dos indivíduos infectados<sup>4</sup> e pode levar a alterações do ritmo, a fenômenos tromboembólicos e à insuficiência cardíaca congestiva. Histologicamente há uma miocardite crônica intensa por células mononucleares, intensa fibrose e grande hipertrofia de miocardiócitos; é infrequente o encontro de ninhos de amastigotas<sup>11</sup>. Muitas vezes ocorre uma lesão característica na ponta do ventrículo esquerdo ou do direito, comumente designada como “lesão apical ou vorticilar”, ou ainda “aneurisma apical” ou “adelgaçamento da ponta”. A lesão é representada por um afilamento da extremidade ventricular, onde há total ou parcial desaparecimento do miocárdio, que se encontra substituído por fibrose, e pode estar associada à trombose mural. São descritas várias formas dessa lesão apical: “em dedo de luva”, “mamilar”, “em raquete” e quando há abaulamento do contorno externo ventricular, é denominada aneurisma<sup>11</sup>.

A localização mais frequente da lesão apical (LA) é no ventrículo esquerdo, embora possa ser encontrada à direita em cerca de 12% dos casos<sup>12</sup>. De acordo com a literatura, sua prevalência possui amplo intervalo de valores, dependentes de características de *coortes* e da tecnologia utilizada em sua avaliação. Em estudos de necropsias são observados índices de 30% a 86,9%; por ventriculografia de 40% a 77%; e por ecocardiografia, o diagnóstico é possível de 14% a 46%<sup>13,14</sup>.

A patogênese da LA é controversa. Acredita-se em um caráter multifatorial que mantenha relação com constituições anátomo-funcionais dos ventrículos e com as alterações cardíacas determinadas pela tripanosomíase. Os mecanismos etiopatogênicos que tentam explicá-la incluem inflamação, isquemia, fatores mecânicos, trombose, espessura afilada da parede apical, distúrbios de condução e disautonomia cardíaca, principalmente parassimpática<sup>15</sup>.

O diagnóstico da cardiopatia chagásica crônica baseia-se em dados epidemiológicos, eletrocardiográficos, radiológicos, ecocardiográficos e testes sorológicos<sup>13,16</sup>. Para a realização de uma avaliação clínica evolutiva, terapêutica, médico-trabalhista e prognóstica utiliza-se de métodos de avaliação funcionais não invasivos como o ecocardiograma<sup>10</sup>.

O ecocardiograma bidimensional com Doppler trouxe uma nova perspectiva na análise dos cardiopatas chagásicos crônicos. É o exame de escolha para a avaliação da função miocárdica e para o diagnóstico de alterações como tromboembolismos, discinesias e a LA. Apesar das limitações do método, que incluem a dificuldade de visualização do ventrículo direito e de ser examinador-dependente, o ecocardiograma bidimensional é um exame de fácil execução, considerado útil na avaliação de alterações morfofuncionais encontradas em cardiopatas chagásicos, em especial a LA. A importância em diagnosticar esta lesão resume-se na possibilidade de ela não apenas poder comprometer a função ventricular, mas ser foco potencial de arritmias e de fenômenos tromboembólicos, que alteram o prognóstico do paciente<sup>15</sup>.

No presente estudo objetivou-se documentar por meio do ecocardiograma bidimensional com Doppler, a incidência de lesão de ponta em pacientes chagásicos crônicos em acompanhamento ambulatorial e caracterizar clinicamente seus portadores.

## MÉTODO

Estudaram-se, retrospectivamente pacientes em acompanhamento no ambulatório do GEDOCH (Grupo de Estudos de Doença de Chagas) da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, com diagnóstico confirmado de doença de Chagas por meio de sorologia positiva (fixação de complemento com título superior a 1/4, e/ou imunofluorescência indireta com título igual ou superior a 1/40, e/ou hemaglutinação passiva com título igual ou superior a 1/32, e/ou ELISA reagentes) e que, necessariamente, foram submetidos, pelo menos uma vez, ao exame de ecocardiograma bidimensional com Doppler.

Para a avaliação ecocardiográfica foi utilizado um ecocardiógrafo portátil marca GE, modelo Vivid 3. Os exames foram realizados por diferentes ecografistas, sem prévio conhecimento da situação clínica e eletrocardiográfica do paciente. O exame incluiu cortes convencionais paraesternais (eixo curto e longo), supraesternais, apicais e subcostais e variações dos cortes convencionais, principalmente dos apicais, com o objetivo de identificar alterações segmentares localizadas (geralmente pequenos aneurismas). A função sistólica global do ventrículo esquerdo foi avaliada ao módulo M, por meio do cálculo da fração de ejeção segundo Teicholz. A fração de ejeção foi considerada deprimida quando encontrados valores abaixo de 55%.

A partir da avaliação dos prontuários, foram coletadas e analisadas variáveis clínicas de cada paciente como a idade; o sexo; as doenças associadas - como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, pneumopatias, neoplasias, hepatopatias, nefropatias e outras formas clínicas da doença de Chagas, além das características ecocardiográficas destes pacientes.

Os portadores de cardiopatia foram classificados como pertencentes à forma miopática, quando apresentaram sintomas e sinais condizentes com insuficiência cardíaca; batmopática, quando apresentaram distúrbios de automatismo; dromopática na presença de distúrbios de condução; ou cardíaca mista, quando apresentaram concomitância de duas ou mais dessas apresentações clínicas. Os pacientes na forma neurovegetativa foram classificados como portadores de megas (megaesôfago e/ou megacólon) e distúrbios neurovegetativos sem megas (discinesias). Pacientes foram considerados como pertencentes à forma mista quando apresentaram concomitância de alguma forma cardíaca e neurovegetativa. Foram excluídos casos com forma indeterminada ou exclusivamente digestiva da doença de Chagas.

Foram estudadas as seguintes variáveis ecocardiográficas: presença de hipertrofia ventricular esquerda, valvopatias, discinesias em diferentes paredes do ventrículo esquerdo (incluindo áreas sugestivas de infarto), LA ventricular, trombozes (atriais, ventriculares e especificamente na lesão apical), fração de ejeção (FE) anormal ou outras alterações.

Notificados os dados, foi realizada uma análise estatística comparativa das variáveis clínicas e dos achados ecocardiográficos em dois grupos distintos: Grupo A (com LA) e Grupo B (sem LA). Para a análise estatística, foi utilizada a média aritmética e o desvio-padrão para cada uma das variáveis quantitativas que necessitaram de seu cálculo<sup>17</sup>. Para a análise inferencial, foram utilizados os testes *t* de Student e o Qui-quadrado considerando-se  $\alpha = 0,05$  para nível de significância<sup>18</sup>.

Paralelamente, realizou-se uma revisão bibliográfica nos portais

de pesquisa científica Pubmed, Scielo, e Bireme, com o objetivo de encontrar estudos que, assim como esse, correlacionassem a presença de alterações ou lesões de ponta em exames realizados em pacientes com Doença de Chagas. Os descritores utilizados foram: *chagas disease, cardiomyopathy/complications, chagas cardiomyopathy/ diagnosis e chagas Cardiomyopathy/ epidemiology*.

## RESULTADOS

Foram incluídos 100 pacientes cardiopatas chagásicos, 54 do sexo feminino; 21 (21%) foram classificados no grupo A e 79 (79%) no B. Em relação ao gênero e à presença de LA, não houve diferença significativa [ $\chi^2 (1) = 2,707$ ;  $p > 0,05$ ], embora dos 21 casos do grupo A tenham sido detectados 13 (28,3%) no sexo masculino e 8 (14,8%) no sexo feminino.

Nos pacientes do grupo A, a idade média foi de 57,01 anos (idade mínima: 38 anos; máxima: 85; desvio-padrão de 11,97 anos) e, no grupo B, a idade média foi de 61,10 anos (mínima: 33, máxima: 82; desvio-padrão: 12,75 anos). Comparando-se a idade e a existência de LA, não foi encontrada diferença significativa [ $t (97) = -1,371$ ;  $p > 0,05$ ] (Gráfico 1). Contudo, foi observado que no grupo A havia 18 pacientes (85%) com idade acima de 50 anos e no grupo B, 56 casos (70,88%) nesta mesma faixa etária.

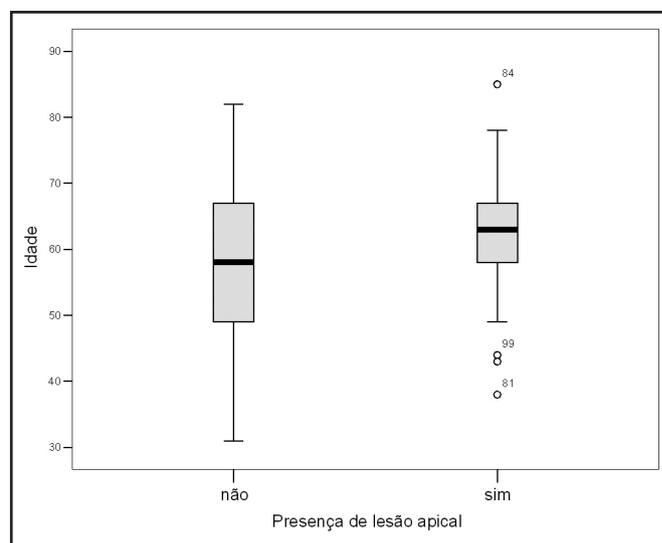


Gráfico 1 – Box-plot comparando a idade com a presença de lesão apical

No que diz respeito às formas clínicas da doença de Chagas, no presente estudo houve o encontro de 50 pacientes miopatas, dos quais 17 (34,0%) possuíam LA, com diferença significativa [ $\chi^2 (1) = 9,885$ ;  $p < 0,01$ ] entre essas variáveis. Encontrou-se também a presença de batmopatia em 70 casos, dos quais 13 (18,6%) tinham LA, mas não houve diferença significativa [ $\chi^2 (1) = 0,830$ ;  $p > 0,05$ ]. Também não houve diferença significativa [ $\chi^2 (1) = 0,643$ ;  $p > 0,05$ ] em relação aos dromopatas, que totalizaram 60 pacientes, dos quais 11 (18,3%) tinham LA. As três formas clínicas cardíacas simultaneamente foram observadas em 26 pacientes e desses, 7 (26,9%) apresentavam LA, mas este dado não foi estatisticamente significativo. [ $\chi^2 (1) = 0,688$ ;  $p > 0,05$ ] (Gráfico 2). Dos 21 pacientes que apresentavam LA, quatro (19%) apresentavam megaesôfago e/ou megacólon.

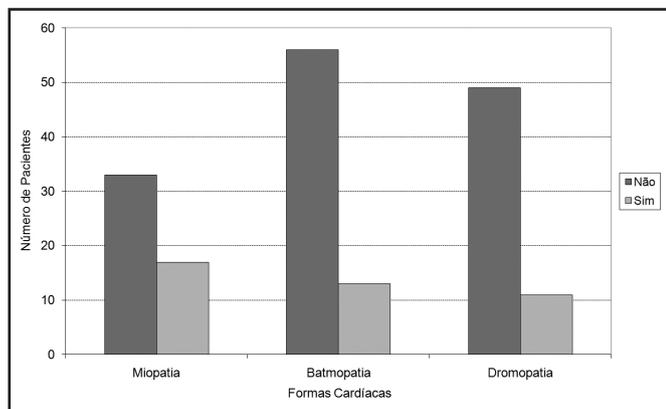


Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes comparando a presença (ou não) de lesão apical com as formas cardíacas

Em relação à fração de ejeção (FE), observaram-se valores dentro da normalidade em (80,5%) dos casos, mas em 16 pacientes (19,5%) a FE foi menor que 55%. Ao analisar a correlação entre a existência de LA e FE, não se obteve diferença significativa [ $\chi^2(1) = 0,729$ ;  $p > 0,05$ ], sendo que dos pacientes sem LA, 82,5% (52 pacientes) têm FE maior ou igual a 55, enquanto para os pacientes com LA, 26,3% (5 pacientes) têm FE abaixo de 55.

Neste estudo apenas três casos de trombose foram observados ao ecocardiograma bidimensional com Doppler: em dois, o trombo localizava-se na própria LA e, em um, no ventrículo esquerdo. Todos os pacientes com trombose pertenciam ao grupo A e apresentavam a forma cardíaca mista.

A comorbidade mais frequente encontrada neste estudo foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Dos 99 pacientes, 39 não apresentavam HAS; destes 28 (71,8%) não apresentavam LA e 11 (28,2%) apresentavam LA. Dos 60 que apresentavam HAS, 50 (83,3%) não apresentavam LA e 10 (16,7%) apresentavam LA. Não foi obtida diferença significativa entre os grupos [ $\chi^2(1) = 1,883$ ;  $p > 0,05$ ].

## CONCLUSÃO

A lesão apical chagásica diagnosticada à ecocardiografia é encontrada em 14% a 46% dos casos e tais diferenças estão possivelmente relacionadas à precisão da imagem oferecida pela aparelhagem, da morfologia torácica e comorbidades pulmonares do paciente, do tamanho da lesão e do discernimento e experiência dos observadores. Também não estão descartados fatores regionais que podem levar à maior frequência para a formação desta lesão, hipoteticamente dependente da cepa do *Trypanosoma* e da própria resposta imune do indivíduo à agressão<sup>19-22</sup>.

No presente estudo, a LA foi encontrada em 21% dos casos, sem diferença estatisticamente significativa entre os gêneros, apesar de o sexo masculino ser considerado como fator de mau prognóstico<sup>23,24</sup>. Embora a diferença de idade não fosse significativa entre os grupos, foi observado que 85% dos pacientes com LA estavam acima de 50 anos, e que eles, expressivamente, apresentavam predomínio da forma miopática, dados que podem ser indicativos do caráter progressivo da doença. As demais formas clínicas cardíacas da *Trypanosomíase* não apresentaram relevância estatística entre os grupos.

O pequeno número de casos de trombose intracardíaca impediu uma análise estatística mais apurada nestes grupos. Entretanto, dos três casos observados com trombose, todos eram do grupo A, ainda que a sede do evento na LA tenha sido determinada em apenas dois.

Dados encontrados na literatura corroboram a maior frequência de fenômenos tromboembólicos na vigência de grandes dilatações cardíacas, quando podem ser encontrados em até 50% dos casos<sup>25</sup>. Contudo, no presente estudo constatou-se que este não foi um fator único: todos os pacientes com trombose apresentavam concomitantemente miopatia, batmopatia e dromopatia. Tal achado é interdependente, mas não foi possível definir a ordem das relações de causa e efeito.

Embora não existam dúvidas quanto à anticoagulação nos casos mais graves (grandes lesões associadas à insuficiência cardíaca congestiva e/ou arritmias complexas), a mesma certeza não existe quando a LA é pequena, em coração de tamanho normal ou pouco aumentado. Como um potencial foco de trombose intracardíaca, estudos recentes de avaliação de estratégias de prevenção do acidente vascular encefálico tromboembólico incluem a LA em seus escores de risco. Contudo, nesses casos a profilaxia resume-se à introdução restrita de antiagregantes plaquetários<sup>26,27</sup>.

A despeito da falta de uma definição terapêutica clara, faz-se necessário lembrar que a LA em ventrículo direito constitui um risco a mais para a instalação de embolia pulmonar. Neste estudo, todos os casos de LA diagnosticados à ecocardiografia localizavam-se no ventrículo esquerdo. Este dado pode ser justificado pelas limitações para análise do ventrículo direito (VD) por este método diagnóstico, como a localização retroesternal e variável desta câmara no tórax, que depende da posição do paciente. Outros fatores consistem no formato irregular das paredes trabeculadas do VD e na menor dimensão em relação ao ventrículo esquerdo, que dificulta uma análise subjetiva de discinesias localizadas<sup>28</sup>. Apesar destes entraves, na literatura encontram-se diagnósticos ecocardiográficos de lesão vorticilar em ventrículo direito, em valores de até 10% dos casos<sup>12</sup>. Contudo, diante da imprecisão e da variabilidade dos achados, este método por imagem parece ter valor restrito para o diagnóstico de LA em ventrículo direito e exames mais precisos são necessários nesses casos.

## REFERÊNCIAS

1. Rey L. Parasitologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 856.
2. Dias JCP. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. Cad Saude Publica, 2007;23(Suppl 1):S13-S22.
3. World Health Organization – WHO. Tropical Disease Research: progress 2003/2004. 4. Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases. Programme Report 17, Geneva, 2005.
4. Almeida DR. Insuficiência Cardíaca na doença de Chagas. Rev Soc Card (RS) 2004;13(2):1-5.
5. Oliveira FAZ, Bicalho GVC, Souza Filho LD, et al. Características epidemiológicas dos pacientes com doença de Chagas. Rev Bras Med Fam e Com Est RJ 2006;2(6):107-13.
6. Zicker F. Chagas' disease and social security. A case-control studies in an urban area, Goiás, Brazil. Rev Saude Publica 1988;22(4):281-7.
7. Dias JCP, Brener S, Wanderley RMV, et al. Inquérito nacional da prevalência de infecção chagásica em doadores de sangue. Rev Soc Bras Med Trop 1991;24(Suppl 1):47.

8. Doença de Chagas. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=25>. Acesso em 02/08/2009.
9. World Health Organization – WHO. Control of Chagas' disease. Second report of a WHO Expert Committee. *Technical Report Series*, 905. Geneva; 2002. p. 109.
10. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica, 6ª ed. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília; 2005.
11. Almeida EA, Manigot DA, Guariento ME, et al. A lesão apical: aspectos eletrocardiográficos. In: Cançado JR, Chuster M, (editores) *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte: Imprensa Oficial/ Fundação Carlos Chagas, 1985. p. 148-55.
12. Campos Filho O, Zielinsky P, Ortiz J, et al. Guideline for indication and utilization of echocardiography in clinical practice. *Arq Bras Cardiol* 2004;82(Suppl 2):11-34.
13. Marin Neto JA, Simões MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 1999;72(3):247-80.
14. Borges-Pereira J, Xavier SS, Pirmez C, et al. Doença de Chagas em Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brasil. IV. Aspectos clínicos e epidemiológicos do aneurisma ventricular esquerdo. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998;31(5):457-63.
15. Silva JLL, Teixeira MM, Pedroso ERP, et al. A lesão cardíaca vorticilar associada à doença de Chagas. Artigos de revisão. *Rev Med Minas Gerais* 2003;13(3):179-82
16. Pinto Dias JC. História natural da cardiopatia chagásica. In: Cançado JR e Chuster M, (editores). *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte: Imprensa Oficial/Fundação Carlos Chagas; 1985. p. 99-113.
17. Werkema MCC. Ferramentas estatísticas para o gerenciamento de processos. Belo Horizonte: Fundação Cristiano Otonni, Escola de Engenharia - UFMG; 1995.
18. Levin J. Estatística aplicada em ciências humanas. São Paulo: Harper e Row do Brasil. Ltda; 1978.
19. Borges-Pereira J, Xavier SS, Sousa AS, et al. Prevalência de aneurismas do ventrículo esquerdo em pacientes chagásicos crônicos de duas áreas do Estado do Piauí. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007;40(5):521-6.
20. Carvalho S dos S, Bittencourt LA, Nogueira EA, et al. Apical lesion in Chagas cardiopathy. *Arq Bras Cardiol* 1980;35(2):171-6.
21. Moia B, Rosenbaum MB, Hojman D. Aneurismas ventriculares em la miocarditis cronica chagastica. *Rev Arg Cardiol* 1955;22:113-50.
22. Oliveira JAM. Heart aneurysm in Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop S Paulo* [periódico na Internet]. 1998 Set [citado 2009 jun 10];40(5): Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-46651998000500007&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651998000500007&lng=pt). doi: 10.1590/S0036-46651998000500007.
23. Mady C, Nacrueth R. Natural history of chronic Chagas' heart disease: prognosis factors. *Sao Paulo Med J* 1995;113(2):791-6.
24. Barretto AC, Arteaga E, Mady C, et al. Male sex. Prognostic factor in Chaga's disease. *Arq Bras Cardiol* 1993;60(4):225-7.
25. Nogueira EA, Ueti OM, Vieira WR. The apical ventricular lesion in Chagas' heart disease. *São Paulo Med J* 1995;113(2):785-90.
26. Herrera CB, Insalralde A, Brandi AC, et al. Correção de aneurisma de ventrículo esquerdo em paciente chagásico empregando prótese de pericárdio bovino. *Rev Bras Cir Cardiovas* 2000;15(1):72-4.
27. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, et al. **Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chaga's disease.** *Arq Bras Cardiol* 2008;91(5):306-10.
28. Silva RP, Amodeo C, Ramires JAF. **Right ventricle and arterial hypertension. Echocardiographic features.** *Arq Bras Cardiol* 2002;79(3):313-8.

# Tosse persistente: qualidade de vida e avaliação clínica dos resultados de terapia com anti-sépticos pulmonares\*

## *Persistent cough: clinical assessment of quality-of-life and treatment outcome using pulmonary antiseptics*

Carlos Pereira Nunes<sup>1</sup>, Paulo César de Oliveira<sup>2</sup>, Júlio Maria de Oliveira<sup>3</sup>, Taina Silva Vallim Moreira<sup>4</sup>, Lisa Oliveira<sup>5</sup>, Oscar Roberto Guimarães<sup>6</sup>, Mario Kirzner<sup>7</sup>, Helio Rzetelna<sup>8</sup>, João Gabriel Lima Daher<sup>9</sup>, Mauro Geller<sup>10</sup>

\*Recebido do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano (HCTCO) do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Teresópolis, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A tosse persistente representa uma condição comum e causa frequente de procura por atendimento médico, podendo alterar a rotina diária do paciente afetado. O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta clínica e laboratorial à terapia de tosse persistente, utilizando uma combinação de eucaliptol, gomenol, guaifenesina, cansilato de sódio e cloridrato de

lidocaína.

**MÉTODO:** Foram obtidos dados referentes a 60 pacientes atendidos no Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano, incluindo informações demográficas, resultados de exames físicos, laboratoriais e de espirometria, avaliações do médico e do paciente, bem como uma avaliação através do *Cough-specific Quality of Life Questionnaire* (CQLQ) que foram analisadas antes, durante e após sete dias de terapia.

**RESULTADOS:** Não houve alterações clinicamente significativas nos exames físicos. Os exames laboratoriais e testes de espirometria permaneceram dentro das respectivas faixas de normalidade e nenhuma diferença significativa nos valores entre as avaliações foi observada. Vinte e nove eventos adversos foram registrados em 22 pacientes, todos com gravidade leve a moderada. As pontuações das avaliações de condição geral do médico e do paciente melhoraram significativamente na Avaliação 3 em relação à Avaliação 1 ( $\chi^2= 121,1$ ; GL= 16;  $p < 0,0001$ , e  $\chi^2= 61,86$ ; GL= 16;  $p < 0,0001$ , respectivamente). As pontuações no CQLQ da Avaliação 3 melhoraram de forma significativa em relação às da Avaliação 1 ( $t = 6,746$ ; GL = 58;  $p < 0,0001$ ), indicando melhora substancial na qualidade de vida.

**CONCLUSÃO:** Com base nos resultados obtidos, concluiu-se que a combinação de eucaliptol, gomenol, guaifenesina, cansilato de sódio e cloridrato de lidocaína foi segura e eficaz em pacientes com processos pulmonares produtivos acompanhados de tosse, com impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes tratados.

**Descritores:** Qualidade de vida, Questionário de qualidade de vida tosse-específica, Tosse persistente.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Persistent cough represents a common ailment for which medical attention is often sought, and may cause significant disruption of the affected patient's routine. The objective of this study was to evaluate clinical and laboratory response to persistent cough therapy using a combination of eucalyptol, gomenol, guaifenesin, sodium camsilate, and lidocaine hydrochloride.

**METHOD:** We collected data from 60 patients attended at the Pneumology Service of the Hospital de Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano, including demographic information,

1. Professor Associado de Clínica Médica do Centro Universitário Serra dos Órgãos; Chefe do Serviço Ambulatorial de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano do Centro Universitário Serra dos Órgãos; Professor Associado de Imunologia Clínica do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas. Teresópolis, RJ, Brasil

2. Professor Titular de Clínica Médica do Centro Universitário Serra dos Órgãos; Vice-Presidente da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Teresópolis, RJ, Brasil

3. Professor Associado de Pneumologia do Centro Universitário Serra dos Órgãos; Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano. Teresópolis, RJ, Brasil

4. Interna do Serviço de Pneumologia Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano do Centro Universitário Serra dos Órgãos. Teresópolis, RJ, Brasil

5. Pesquisadora em Microbiologia-Imunologia do Centro Universitário Serra dos Órgãos. Teresópolis, RJ, Brasil

6. Professor Associado de Microbiologia-Imunologia do Centro Universitário Serra dos Órgãos; Professor Associado do Serviço de Clínica Médica da Faculdade Técnico-Educacional Souza Marques do Rio de Janeiro. Teresópolis, RJ, Brasil

7. Professor de Especialização em Pós-Graduação (Latu Sensu) em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

8. Professor de Clínica Médica da Universidade Gama Filho; Professor de Clínica Médica da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques; Médico do Corpo Clínico da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro - 18ª Enfermaria (Serviço do Prof. José Galvão Alves). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

9. Médico do CNNF da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

10. Professor Titular de Imunologia Centro Universitário Serra dos Órgãos; Professor do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro; Professor Colaborador da *New York University*. Teresópolis, RJ, Brasil

Apresentado em 05 de abril de 2010

Aceito para publicação em 22 de julho de 2010

Endereço para correspondência:

Prof. Carlos Pereira Nunes

Av. Alberto Torres, 111

25964-004 Teresópolis, RJ.

E-mail: mgeller@infolink.com.br

physical exams, laboratory, and spirometry exam results, physician and patient evaluations, and a quality-of-life assessment (CQLQ) which were analyzed before, during, and after seven days of therapy.

**RESULTS:** There were no clinically significant changes regarding physical exams. Laboratory exams and spirometry tests remained within the respective normal ranges, and no statistically significant difference in values among study assessments was observed. Twenty-nine adverse events were recorded among 22 patients, all of which were mild to moderate in severity. The scores of the physician and patient evaluation of overall condition improved significantly in Assessment 3 in relation to Assessment 1 ( $\chi^2 = 61.86$ ; *Degree of Freedom* = 16;  $p < 0.0001$  and  $\chi^2 = 121.1$ ; *DF* = 16;  $p < 0.0001$ , respectively). CQLQ total scores from Assessment 3 improved significantly in relation to those of Assessment 1 ( $t = 6.746$ ; *DF* = 58;  $p < 0.0001$ ), indicating a substantial improvement in quality-of-life.

**CONCLUSION:** Based on the results of this analysis, we conclude that the combination of eucalyptol, gomenol, guaifenesin, sodium camsilate, and lidocaine hydrochloride, was safe and effective in patients with productive pulmonary processes accompanied by cough, positively impacting quality-of-life of the treated patients.

**Keywords:** Cough-specific quality-of-life questionnaire, Persistent cough, Quality-of-life.

## INTRODUÇÃO

A tosse é um dos sintomas mais comuns pelo qual os pacientes buscam atendimento médico em âmbito ambulatorial, perfazendo 30 milhões de consultas anualmente, só nos Estados Unidos<sup>1</sup>. Como mecanismo de defesa fisiológico, a tosse contribui para a preservação das vias aéreas através de eliminação de partículas estranhas, secreções e substâncias irritantes<sup>2</sup>. Todavia, uma tosse persistente, além de interferir com a vida cotidiana do indivíduo afetado, pode representar uma condição subjacente<sup>3</sup>. A tosse pode causar um impacto consideravelmente negativo na qualidade de vida (QV), resultando em custos significativos em atenção à saúde, referentes a consultas médicas e uso de medicação, bem como a efeitos indesejáveis intensos que incluem, porém não se limitam à exaustão física, insônia, perspiração excessiva, dor de cabeça, vertigem, fadiga muscular, afonia ou disfonia, e incontinência urinária<sup>1,4</sup>. Muitos pacientes também consideram a tosse crônica ou persistente um sinal que indica uma condição subjacente mais séria<sup>5</sup>. A tosse é o resultado da estimulação de receptores neurais aferentes mecânicos ou químicos na árvore brônquica<sup>2</sup>. O arco-reflexo da tosse é iniciado pela estimulação de receptores da tosse localizados no epitélio dos tratos respiratório superior e inferior, epitélio este também presente no pericárdio, esôfago, diafragma e estômago<sup>6</sup>. Os receptores mecânicos da tosse respondem a deflagradores tais como contato físico ou deslocamento, enquanto que receptores químicos respondem a compostos ácidos, frios, quentes, e capsaicina-símiles, bem como a outros irritantes químicos, deflagrando o seu reflexo através da ativação de canais iônicos dos tipos TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid type 1*) e TRPA1 (*transient receptor potential ankyrin type 1*). Receptores laríngeos e traqueobrônquicos respondem tanto a estímulos mecânicos quanto químicos<sup>7-10</sup>.

A tosse pode ser voluntária ou involuntária, sendo que a tosse eficaz depende de vários fatores, incluindo a integridade do arco-reflexo aferente-eferente, força expiratória dos músculos que revestem a parede torácica, bem como da produção e depuração mucociliares<sup>1</sup>. Fisiologicamente, há três fases do processo tussígeno: a primeira é uma fase inspiratória, a segunda corresponde a um esforço expiratório forçado contra uma glote fechada e a terceira a uma abertura subsequente da glote com expiração rápida que produz o som de tosse característico<sup>11</sup>. O som da tosse é distinto, e permite ao médico diferenciar entre a tosse e outros sintomas, tais como o pigarro ou a rouquidão<sup>2</sup>. A sua classificação durante a avaliação clínica considera seu caráter, relação temporal, e duração<sup>12-14</sup>. O seu caráter pode ser descrito como sendo seco, úmido, produtivo, metálico, ruidoso, sibilante, ou em latido, e pode contribuir para a identificação da sua causa subjacente<sup>15</sup>. A relação temporal predominante da tosse é útil na sua classificação como episódica, matinal, noturna, associada ou não às refeições<sup>14</sup>. Apesar de se considerar a relação temporal e o caráter da tosse como tendo utilidade limitada no estabelecimento da sua causa subjacente, ambos podem ser de ajuda em alguns casos. Por exemplo, em pacientes com tosse predominantemente noturna, asma tosse-variante pode ser considerada, enquanto que tosse persistente com secreção pode sugerir doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)<sup>14</sup>. Em indivíduos saudáveis sob outros aspectos, a maioria das síndromes tussígenas agudas é causada por infecções virais do trato respiratório<sup>11</sup>. A tosse de categoria 'subaguda', que dura de três a oito semanas, pode seguir estes tipos de infecção e se distinguem clinicamente da tosse aguda, persistente, e crônica<sup>16</sup>. Outras causas comuns de tosse aguda incluem asma brônquica, rinite alérgica, e insuficiência cardíaca congestiva<sup>2</sup>. Nem a tosse persistente nem a crônica são espontaneamente resolvidas<sup>14,5</sup>; ambas podem ser idiopáticas<sup>17</sup>, ou representar um sintoma de uma doença subjacente. A tosse representa uma causa comum de consultas ambulatoriais, com uma percentagem mais elevada de pacientes femininas que busca atenção médica<sup>1,18,19</sup>. Vários fatores têm sido identificados como contribuintes ao seu desenvolvimento persistente. Eles incluem: tabagismo, sexo, poluição, e alérgenos (pó, pólen, ácaros, produtos de limpeza, resíduos químicos, etc.)<sup>15,13,20-23</sup>. As etiologias mais comuns da tosse persistente estão associadas a síndromes de vias aéreas, tais como hipersecretividade nasossinal, asma brônquica, e doença por refluxo gastroesofágico (DRGE)<sup>16,24,25</sup>. Outras etiologias a serem consideradas na avaliação clínica do paciente com tosse persistente incluem o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)<sup>26,27</sup>, distúrbios afetando as vias aéreas (tais como bronquite crônica, bronquite eosinofílica não asmática, bronquiectasia, neoplasia ou corpo estranho), ou o parênquima pulmonar (tais como doença pulmonar intersticial ou abscesso pulmonar)<sup>5,21,28,29</sup>. A etiologia da tosse persistente ou crônica é apontada em 75% a 95% dos pacientes<sup>5,20,21</sup>, muito embora alguns possam experimentar tosse crônica de etiologia indeterminada por anos, a despeito de avaliação extensa. Tais casos são referidos como tosse crônica idiopática<sup>17</sup>. Tosse persistente pode também ser psicogênica, em casos raros<sup>30</sup>. Um exame físico cuidadoso do paciente apresentando tosse persistente pode levar a testes diagnósticos subsequentes<sup>16,20</sup>.

A radiografia de tórax está indicada quando a terapia com IECA e tosse pós-infecciosa for excluída através de história clínica ou outro teste diagnóstico<sup>21</sup>. Uma radiografia de tórax normal é frequentemente indicativa de GERD, hipersecretividade nasossinusal, ou asma brônquica. Estas três condições são consideradas como responsáveis pela tosse em até 99,4% dos pacientes nos quais o tabagismo e a terapia com IECA tenham sido excluídos<sup>22</sup>. A espirometria pode ser utilizada como uma ferramenta na identificação e quantificação de anormalidades funcionais na DPOC, especialmente em pacientes acima de 45 anos, com história de uso de tabaco ou exposição a irritantes pulmonares. Este teste mede a velocidade de mudança no volume pulmonar durante a expiração forçada, iniciando-se com uma inalação completa, seguida por uma expiração forçada que rapidamente esvazia os pulmões. A espirometria é frequentemente utilizada na prática clínica devido à sua razão custo-benefício favorável<sup>4,31,32</sup>.

A prioridade inicial no tratamento da tosse é identificar um precipitante ou agente etiológico, de tal forma que a terapia alieve a etiologia subjacente, o reflexo da tosse, e quaisquer fatores adicionais que a exacerbem<sup>12-14</sup>. Entretanto, também é importante proporcionar alívio sintomático enquanto se aguarda os resultados das avaliações clínicas e laboratoriais. Diversas formas diferentes de terapias não específicas estão disponíveis para o manuseio de sintomas tussígenos. Alguns dos agentes mais frequentemente utilizados para o alívio sintomático incluem supressores da tosse (tais como dextrometorfan, benzonatato, e guaifenesina), expectorantes, hidratação, xaropes e remédios doces<sup>33-37</sup>. Uma combinação de tais agentes pode ser útil, tal como no caso da combinação de eucaliptol, gomenol, guaifenesina, e cansilato de sódio. O eucaliptol aumenta a fluidez da secreção respiratória, reduzindo a necessidade da tosse expectorativa<sup>38-41</sup>. O gomenol possui propriedades anti-inflamatórias que afetam a membrana mucosa pulmonar<sup>42</sup>. A guaifenesina age como um expectorante, produzindo tosse menos frequente, porém mais produtiva<sup>35,43</sup>. O cansilato de sódio (uma forma de cânfora sintética) age sobre o tônus cardíaco e estimula o centro respiratório, compensando pela sobrecarga associada à congestão pulmonar<sup>44,45</sup>. O cloridrato de lidocaína é um anestésico local frequentemente empregado em soluções para administração por via muscular, que reduz a dor associada à sua aplicação através da perda reversível da sensação local, obtida através da interrupção ou diminuição da condutividade dos impulsos neurais próximos ao local de aplicação<sup>46</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta clínica e laboratorial do uso de uma combinação de eucaliptol, gomenol, guaifenesina, cansilato de sódio e cloridrato de lidocaína, em pacientes com processos pulmonares produtivos acompanhados de tosse.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal Serra dos Órgãos (UNIFESO) sob nº 223/08, de acordo com a RDC 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e com a *Note for Guidance on Good Clinical Practice (ICH Topic E6 1995)*, realizou-se este estudo, que avaliou os desfechos do tratamento de sete dias (consistindo de uma combinação de eucaliptol (50

mg), gomenol (50 mg), guaifenesina (200 mg), cansilato de sódio (100 mg) e cloridrato de lidocaína (40 mg) em 60 pacientes apresentando processos pulmonares produtivos acompanhados de tosse, após triagem para elegibilidade: pacientes atendidos no Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano (HCTCO), com idade acima de 18 anos de idade e apresentando tosse. Pacientes do sexo feminino que não se encontravam em pós-menopausa, adotaram controle contraceptivo. Após a triagem, foram atribuídos números referenciais de três dígitos iniciados com 001 aos pacientes selecionados, com o objetivo de preservar sua confidencialidade.

Os dados foram coletados na Ficha Clínica de Pesquisa (FCP) e consistiram de informação demográfica, dados pré-terapêuticos, informação coletada durante o período terapêutico e dados do período pós-terapêutico. A coleta de dados pré-terapêuticos (Avaliação 1) focou nos dados demográficos e na história clínica, que foram registradas na FCP para cada paciente, incluindo medicações concomitantes, exame físico completo, resultados de teste de espirometria e exames laboratoriais. Antes do início do tratamento, cada paciente respondeu a um questionário de qualidade de vida (QV) de 28 itens, bem como a uma avaliação da condição geral de 10 pontos. Realizou-se também uma avaliação de sua condição geral, na mesma escala de 10 pontos. Os dados da Avaliação 2 foram coletados a partir da visita do paciente para a segunda administração do fármaco (três dias após a primeira administração), com dados registrados a partir dos procedimentos padronizados de exame físico, teste de espirometria, e exames laboratoriais realizados naquele dia. Repetiu-se a avaliação de condição geral de 10 pontos pelo médico e o paciente. A Avaliação 3 foi baseada nos dados coletados ao final do período terapêutico de sete dias, incluindo exame físico e laboratorial, teste de espirometria, preenchimento da QV, e avaliação da condição de 10 pontos. Ao final desta avaliação, os pacientes também foram questionados que avaliou seu desejo de continuar com o tratamento, através de uma escala de 1 a 10. A avaliação de qualidade de vida foi baseada no *Cough-specific Quality of Life Questionnaire* (CQLQ), desenvolvido por French e col.<sup>47</sup>, com 28 itens avaliando vários aspectos de QV em pacientes com tosse persistente. Cada item foi pontuado pelo paciente através de uma escala de 1 a 4 (1- discordo fortemente, 2- discordo, 3- concordo, e 4- concordo fortemente). A pontuação mínima possível foi 28, indicando nenhum impacto sobre a QV e a pontuação máxima possível foi 112. O CQLQ pode também ser subdividido em seis escalas relacionadas a aspectos específicos de qualidade de vida: queixas físicas, questões psicossociais, habilidades funcionais, bem-estar emocional, queixas físicas extremas e temores de segurança pessoal.

Para a avaliação de condição geral de 10 pontos, cada paciente foi solicitado a avaliar seu estado através de uma escala de um a 10 (1- pior avaliação possível, e 10- melhor avaliação possível). A mesma escala foi utilizada para a avaliação da condição geral de 10 pontos, a cada Avaliação. A avaliação de espirometria mensurou a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado em um segundo (VEF<sub>1</sub>) e a razão VEF<sub>1</sub>/CVF.

A análise dos dados estatísticos seguiu o plano de análise pré-estabelecido, definido no protocolo de estudo, utilizando o programa GraphPad Prism 5.0. As variáveis categóricas foram

analisadas utilizando-se o teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou o Exato de Fisher e variáveis contínuas foram analisadas utilizando-se o teste de Análise de Variância (ANOVA) com medidas repetidas ou o *t* de Student.

## RESULTADOS

Sessenta pacientes que satisfizeram os critérios de inclusão foram selecionados retrospectivamente, dos quais 23 (38,3%) eram mulheres, e 37 (61,7%) eram homens. Os dados demográficos estão apresentados na tabela 1. A pontuação média do CQLQ no pré-tratamento foi de 53,5 pontos, com pontuação mínima registrada de 40 pontos e máxima de 75 pontos. Do total de pacientes, 46,7% relataram terapia antitussígena prévia. Os tratamentos empregados variaram de expectorantes e medicações antitussígenas, a xaropes, mel e própolis. A maioria dos pacientes incluída no estudo (68,3%) eram fumantes ativos, com 25 pacientes (41,6%) considerados fumantes pesados ( $\geq 10$  cigarros por dia).

Tabela 1 – Dados demográficos e basais

Variáveis	Total
Sexo	
Masculino	37
Feminino	23
Etnia	
Asiática	1
Negra	23
Caucasiana	23
Mulata	13
Idade (anos)*	42,7 $\pm$ 11,89
Altura (cm)*	170 $\pm$ 8,51
Duração da tosse (meses)*	3,47 $\pm$ 2,67
Hábitos de tabagismo	
Não fumante	19
< 10 cigarros/dia	16
$\geq 10$ cigarros/dia	25

\*Valores expressos em Média  $\pm$  DP

A tabela 2 apresenta os resultados dos exames físicos realizados nos três períodos de avaliação do estudo. Não houve alterações clinicamente significativas em nenhum dos parâmetros de segurança física avaliada (peso, pulso, frequência respiratória e pressão arterial) no período de avaliação de sete dias. A tabela 3 sumariza os resultados de espirometria obtidos durante o período de estudo. Ao pré-tratamento, os valores médios de FEV<sub>1</sub> estiveram dentro da faixa de referência ( $\geq 80\%$ ), bem como os da razão FEV<sub>1</sub>/FVC ( $\geq 90\%$ ). Estas medidas permaneceram dentro das respectivas faixas normais à Avaliação 2 e Avaliação 3, sendo que nenhuma diferença estatisticamente significativa nos valores entre as Avaliações do estudo foi observada.

Na Avaliação 2 eventos adversos (EV) foram registrados em 10, enquanto que na Avaliação 3 em 12 pacientes. Um total de 29 EA foi registrado, exibidos na tabela 4. Os EA registrados durante o estudo foram leves e moderados em gravidade e foram resolvidos ao final do período de tratamento. Nenhum EA

Tabela 2 – Avaliações clínicas

Variáveis	Resultados*	Mudança durante o Período de Tratamento
Peso		p = 0,962
Pré-tratamento	74,68 $\pm$ 14	
Avaliação 2	74,7 $\pm$ 13,98	
Avaliação 3	75,31 $\pm$ 13,6	
Pulso (bpm)		p = 0,927
Pré-tratamento	68,15 $\pm$ 6,68	
Avaliação 2	68,35 $\pm$ 6,7	
Avaliação 3	67,88 $\pm$ 6,35	
Frequência respiratória (ipm)		p = 0,782
Pré-tratamento	15,8 $\pm$ 1,52	
Avaliação 2	15,8 $\pm$ 1,65	
Avaliação 3	15,62 $\pm$ 1,61	
Pressão arterial sistólica (mmHg)		p = 0,973
Pré-tratamento	122,1 $\pm$ 6,51	
Avaliação 2	121,9 $\pm$ 6,9	
Avaliação 3	122,2 $\pm$ 7,12	
Pressão arterial diastólica (mmHg)		p = 0,732
Pré-tratamento	77,87 $\pm$ 8,86	
Avaliação 2	76,85 $\pm$ 9,32	
Avaliação 3	78,1 $\pm$ 9,37	

\*Valores expressos em Média  $\pm$  DP

Tabela 3 - Espirometria

Parâmetros	Resultados*	Mudança Durante o Período de Tratamento
CVF (%)		p = 0,949
Pré-tratamento	93,92 $\pm$ 3,08	
Avaliação 2	93,82 $\pm$ 3,13	
Avaliação 3	94 $\pm$ 3,1	
VEF <sub>1</sub> (%)		p = 0,699
Pré-tratamento	87,9 $\pm$ 4,62	
Avaliação 2	87,85 $\pm$ 4,97	
Avaliação 3	88,52 $\pm$ 4,68	
Razão VEF <sub>1</sub> /CVF (%)		p = 0,319
Pré-tratamento	92,8 $\pm$ 2,52	
Avaliação 2	92,93 $\pm$ 2,67	
Avaliação 3	93,47 $\pm$ 2,33	

\*Valores expressos em Média  $\pm$  DP

grave foi relatado. Todos os resultados de testes laboratoriais permaneceram dentro da faixa de referência normal ao longo do estudo.

Na avaliação da condição geral de 10 pontos, observou-se melhora estatisticamente significativa de pontuação na Avaliação 3 em relação à Avaliação 1 ( $\chi^2 = 61,86$ ; grau de liberdade (GL) = 16;  $p < 0,0001$ ). As pontuações da avaliação de condição geral de 10 pontos também melhoraram de maneira estatisticamente significativa na Avaliação 3 em relação à Avaliação 1 ( $\chi^2 = 121,1$ ; GL = 16;  $p < 0,0001$ ). As pontuações de cada Avaliação estão sumarizadas no gráfico 1.

As pontuações do CQLQ melhoraram significativamente na

Tabela 4 – Eventos adversos

	Número de Pacientes Afetados
Sistema nervoso central	
Ansiedade	2
Depressão	2
Cor de cabeça	1
Vertigem	2
Oftalmológico	
Conjuntivite	1
Gastrointestinal	
Constipação	2
Diarreia	2
Dispepsia	1
Flatulência	1
Náuseas	3
Vômitos	2
Sistema musculoesquelético	
Dor no membro inferior	2
Cãibras musculares	1
Dor muscular	1
Dor no local da injeção	2
Sistema respiratório	
Rinite	1
Asma brônquica grave	1
Dermatológico	
Prurido	1
Eritema cutâneo	1

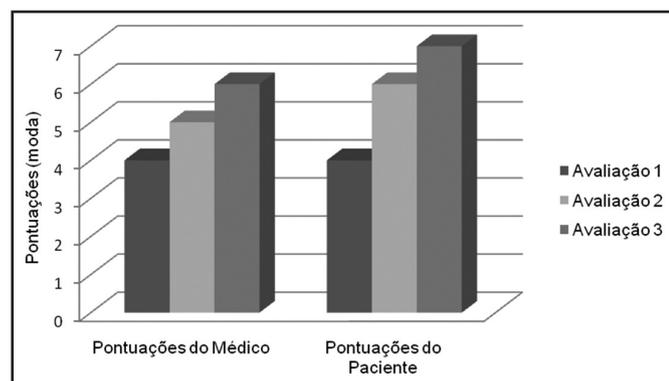
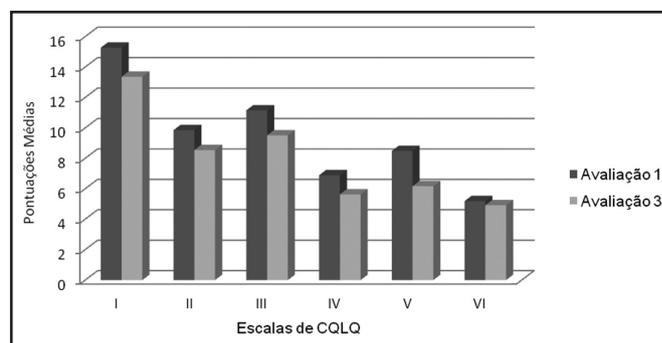


Gráfico 1 – Avaliação da condição geral.

Avaliação 3 (pontuação média  $45,41 \pm 8,94$ ) em relação à Avaliação 1 (pontuação média  $53,5 \pm 8,16$ ) ( $t = 6,746$ ;  $GL = 58$ ;  $p < 0,0001$ ), indicando melhora substancial na QV dos pacientes tratados. Nas análises das escalas do CQLQ, houve melhora significativa das pontuações relacionadas às queixas físicas ( $t = 5,35$ ;  $GL = 58$ ;  $p < 0,0001$ ). As pontuações da escala relacionada a questões psicossociais melhoraram significativamente na Avaliação 3, em relação à Avaliação 1 ( $t = 4,098$ ;  $GL = 58$ ;  $p < 0,0001$ ). Houve também melhora significativa nas pontuações da escala de habilidades funcionais ( $t = 4,963$ ;  $GL = 58$ ;  $p < 0,0001$ ), bem como naquelas relacionadas ao bem-estar emocional ( $t = 4,765$ ;  $GL = 58$ ;  $p < 0,0001$ ), e naquelas relacio-

nadas a temores de segurança pessoal ( $t = 6,906$ ;  $GL = 58$ ;  $p < 0,0001$ ). Muito embora houvesse melhora na pontuação da escala de queixas físicas extremas, ela não atingiu significância estatística ( $t = 1,858$ ;  $GL = 58$ ;  $p < 0,0683$ ). O gráfico 2 resume os resultados da análise das escalas do CQLQ.



Escalas	Aspectos de QV	Pontuações Máximas	Pontuações Mínimas	Média da Avaliação 1	Média da Avaliação 3
I	Queixas físicas	36	9	$15,27 \pm 3,23$	$13,36 \pm 3,03$
II	Questões psicossociais	20	5	$9,85 \pm 3,13$	$8,54 \pm 2,57$
III	Habilidades funcionais	20	5	$11,15 \pm 2,79$	$9,51 \pm 2,55$
IV	Bem-estar emocional	16	4	$6,88 \pm 2,21$	$5,63 \pm 1,63$
V	Temores de segurança pessoal	12	3	$8,48 \pm 1,99$	$6,17 \pm 2,09$
VI	Queixas físicas extremas	16	4	$5,18 \pm 1,4$	$4,92 \pm 1,12$

Gráfico 2 – Cough-Related Quality-of-Life Questionnaire (CQLQ)

Ao final do período de tratamento, os pacientes foram solicitados a graduar seu desejo de continuar o tratamento em uma escala de 1 a 10, com 1 ponto correspondendo ao 'menor desejo possível', e 10 pontos correspondendo ao 'maior desejo possível'. Pontuações de 8 a 10 pontos foram consideradas favoráveis, enquanto que pontuações de 1 a 7 foram consideradas avaliações desfavoráveis em relação ao fármaco do estudo. À Avaliação 3, 52,5% responderem com pontuações de 8 a 10 pontos.

## DISCUSSÃO

Na avaliação de um tratamento para tosse (ou para qualquer outra doença), é importante se avaliar pacientes com métodos válidos e confiáveis que possam identificar a tosse, avaliar o seu impacto, bem como a eficácia do tratamento antitussígeno. Uma ótima avaliação da tosse deveria incluir tanto mensurações subjetivas quanto objetivas, bem como proporcionar o potencial para quantificar aspectos diferentes desta condição<sup>48</sup>. O termo 'qualidade de vida' abrange a percepção do paciente em relação ao impacto de saúde e doença sobre esferas múltiplas da sua vida, oscilando desde questões práticas atinência à realização de tarefas quotidianas, a questões físicas tais como privação do sono causada por doença, interferência no trabalho

ou na escola, e aspectos emocionais relacionados ao esforço em enfrentar a doença, incluindo interação com família e amigos e temores quanto ao futuro. É importante levar em consideração não somente os aspectos fisiológicos da condição, porém também a extensão em que a qualidade foi afetada.

No caso da tosse, uma resposta subjetiva da parte do paciente pode ser o único método através do qual o impacto da intensidade da tosse pode ser mensurado e o uso do CQLQ, como uma medida de desfecho subjetiva primária, é recomendada<sup>47,48</sup>.

O impacto da síndrome da tosse sobre a QV foi evidenciado na Avaliação 1, enquanto que a pontuação do CQLQ mais baixa observada foi de 40 pontos, indicando que a QV foi impactada de alguma forma em todos os pacientes avaliados neste estudo. O benefício da terapia de combinação de fármacos foi evidenciado através da melhora significativa das pontuações do CQLQ.

Acerca dos eventos adversos observados, a maioria deles poderia ser diretamente associada à síndrome da tosse persistente propriamente dita (p. ex.: dor muscular, dor de cabeça, náuseas, vômitos, ansiedade, depressão, dispepsia e vertigem). Uns poucos, tais como dor no local de injeção, foram direta e evidentemente relacionados à administração da medicação do estudo. Por outro lado, efeitos colaterais conhecidos da guaifenesina incluem náuseas e vômitos<sup>43</sup>, enquanto que o eucaliptol pode causar reações alérgicas e exacerbação da asma brônquica<sup>38-41</sup> e o gomenol pode causar reações de hipersensibilidade<sup>42</sup>.

Um achado deste estudo, que não esteve de acordo com a literatura disponível, foi o sexo da população de pacientes. Observou-se um número discretamente superior de pacientes masculinos (61,7% masculinos *versus* 38,3% femininos). Em contraste, a literatura sugere que pacientes femininas são mais prováveis de buscar atenção médica para tosse persistente, tendem a tossir mais frequentemente e a apresentar uma sensibilidade do reflexo da tosse exacerbada, comparativamente aos homens<sup>49,50</sup>. Embora não se tenha uma explicação para este achado, ele poderia estar relacionado à exposição a agentes poluidores ambientais no local de trabalho. Todavia, investigação posterior é necessária para confirmar esta hipótese.

Na população de pacientes avaliada neste estudo, 41/60 pacientes eram tabagistas. Esta observação é consistente com os dados da literatura, que indicam que a tosse persistente está fortemente relacionada ao tabagismo de cigarros e que os tabagistas crônicos apresentam prevalência de tosse três vezes superior aos não tabagistas e ex-tabagistas<sup>50,51</sup>. A duração do tabagismo e do número de cigarros consumido por dia, também influencia a gravidade dos sintomas<sup>52</sup>. A cessação do tabagismo é uma das alterações-chave de estilo de vida indicada no manuseio do paciente com tosse crônica ou persistente<sup>3,13</sup>.

## CONCLUSÃO

Baseado nos resultados desta análise, concluiu-se que a combinação de eucaliptol, gomenol, guaifenesina, cansilato de sódio, e cloridrato de lidocaína, foi segura e eficaz em pacientes com processos pulmonares produtivos acompanhados de tosse, impactando positivamente a QV dos pacientes tratados.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Gabriela Deutsch, Ana Carolina Magalhães Barbosa, Thaís Nóbrega de Macedo, Luiza Carramenha Lisboa, Filipe Augusto Carvalho de Paula, Pablo Rodrigues Costa Alves, pela assistência no processamento de dados.

## REFERÊNCIAS

1. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl 1):1S-23S.
2. Widdicombe J, Fontana G. Cough: what's in a name? *Eur J Respir J* 2006;28(1):10-5.
3. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet* 2008;371(9621):1375-84.
4. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24(3):481-92.
5. Irwin Rs, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(3):640-7.
6. Widdicombe JG. Afferent receptors in the airways and cough. *Respir Physiol* 1998;114(1):5-15.
7. Morice AH, Geppetti P. Cough. 5: The type 1 vanilloid receptor: a sensory receptor for cough. *Thorax* 2004;59(3):257-8.
8. Trevisani M, Milan A, Gatti R, et al. Antitussive activity of iodo-resiniferatoxin in guinea pigs. *Thorax* 2004;59(9):769-72.
9. Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1276-80.
10. Birrell MA, Belvisi MG, Grace M, et al. TRPA1 agonists evoke coughing in guinea pig and human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(11):1042-47.
11. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008;371(9621):1364-74.
12. Irwin RS, Curley FJ. The treatment of cough. A comprehensive review. *Chest* 1991;99(6):1477-84.
13. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343(23):1715-21.
14. Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116(2):279-84.
15. Korpas J, Sadlonova J, Vrabec M. Analysis of the cough sound: an overview. *Pulm Pharmacol* 1996;9(5-6):261-8.
16. Kwon NH, Oh MJ, Min TH, et al. Causes and clinical features of subacute cough. *Chest* 2006;129(5):1142-7.
17. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest* 2005;127(5):1710-3.
18. Morice A, Kastelik JA, Thompson RH. Gender differences in airway behaviour. *Thorax* 2000;55(7):629-33.
19. Kastelik JA, Thompson RH, Aziz I, et al. Sex-related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(7):961-4.
20. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, et al. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J* 2005;25(2):235-43.
21. Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993;119(10):977-83.
22. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996;156(9):997-1003.

23. McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53(9):738-43.
24. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979;300(12):633-7.
25. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367(9258): 2086-100.
26. Morice AH, Kastelik JA. Cough. 1: Chronic cough in adults. *Thorax* 2003;58(10):901-7.
27. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneuritic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117(3):234-42.
28. Poe RH, Israel RH. Chronic cough: a strategy for work-up and therapy. *J Respir Dis* 1997;18:629-41.
29. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(Suppl 2):133S-181S.
30. Irwin RS, Glomb WB, Chang AB. Habit cough, tic cough, and psychogenic cough in adult and pediatric populations: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl 1):174S-179S.
31. Yu ML, Ryu JH. Assessment of the patient with chronic cough. *Mayo Clin Proc* 1997;72(10):957-9.
32. Barreiro TJ, Perillo I. An approach to interpreting spirometry. *Am Fam Physician* 2004;69(5):1107-14.
33. Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res* 1983;11(2):92-100.
34. Aylward M, Maddock J, Davies DE, et al. Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis* 1984;65(4):283-91.
35. Dicipinigitis PV, Gayle YE, Solomon G, et al. Inhibition of cough-reflex sensitivity by benzonatate and guaifenesin in acute viral cough. *Respir Med* 2009;103(6):902-6.
36. Doona M, Walsh D. Benzonatate for opioid-resistant cough in advanced cancer. *Palliat Med* 1998;12(1):55-8.
37. Schroder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18(4):CD001831.
38. Sweetman SC, (editor). *Martindale: the complete drug reference*, 35<sup>th</sup> ed. London (UK): Pharmaceutical Press; 2007. p. 2089.
39. *The Complete German Commission e Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Eucalyptus oil.* American Botanical Council. *Integrative Medicine*. 1999.
40. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, (editors). *PDR for herbal Medicines*. 3<sup>rd</sup> ed. NJ, Eucalyptus. Thomson PDR, Montvale; 2004. p. 293-7.
41. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, et al. *Farmacognosia - da planta ao medicamento*. 5<sup>a</sup> ed. Porto Alegre, Eucalypto. Porto Alegre, UFRGS Editora Florianópolis; 2004. p. 490.
42. Sweetman SC, (editor). *Martindale: the complete drug reference*, 35<sup>th</sup> ed. London (UK): Pharmaceutical Press; 2007. p. 2132.
43. Sweetman SC, (editor). *Martindale: the complete drug reference*, 35<sup>th</sup> ed. London (UK): Pharmaceutical Press; 2007. p. 1408.
44. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, (editors). *PDR for herbal Medicines*. 3<sup>rd</sup> ed. NJ, Camphor Tree. Thomson PDR, Montvale; 2004. p. 151-152.
45. Sweetman SC, (editor). *Martindale: the complete drug reference*, 35<sup>th</sup> ed. London (UK): Pharmaceutical Press; 2007. p. 2063-4.
46. Sweetman SC, (editor). *Martindale: the complete drug reference*, 35<sup>th</sup> ed. London (UK): Pharmaceutical Press; 2007. p. 1702-6.
47. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, et al. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest* 2002;121(4):1123-31.
48. Brignall K, Jayaraman B, Birring SS. Quality of life and psychosocial aspects of cough. *Lung* 2008;186(Suppl 1):S55-8.
49. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981;123(4 Pt 1):413-7.
50. Kelsall A, Decalmer S, McGuinness K, et al. Sex differences and predictors of objective cough frequency in chronic cough. *Thorax* 2009;64(5):393-8.
51. Zemp E, Elsasser S, Schindler C, et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). The SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1257-66.
52. Barbee RA, Halonen M, Kaltenborn WT, et al. A longitudinal study of respiratory symptoms in a community population sample. Correlations with smoking, allergen skin-test reactivity, and serum IgE. *Chest* 1991;99(1):20-6.
53. Lindström M, Kotaniemi J, Jönsson E, et al. Smoking, respiratory symptoms, and diseases: a comparative study between northern Sweden and northern Finland: report from the FinEsS study. *Chest* 2001;119(3):852-61.

# O portador de insuficiência renal crônica e sua dependência ao tratamento hemodialítico: compreensão fenomenológica\*

*The holder of chronic kidney failure and its dependence on hemodialysis treatment: phenomenological understanding*

Fábio de Souza Terra<sup>1</sup>, Ana Maria Duarte Dias Costa<sup>2</sup>, Carla Cristina Santos Ribeiro<sup>3</sup>, Cibele Siqueira Nogueira<sup>3</sup>, João Paulo Prado<sup>3</sup>, Marina Dias Costa<sup>4</sup>, Rosane Dias Costa<sup>4</sup>, Estevão Tavares de Figueiredo<sup>5</sup>, Alline Moterani de Morais<sup>6</sup>

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

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O presente estudo teve como objetivo compreender o significado de ser um dependente do tratamento hemodialítico em pacientes com insuficiência renal crônica.

**MÉTODO:** Trata-se de um estudo qualitativo, seguindo a trajetória fenomenológica, realizado com oito pacientes submetidos à hemodiálise em hospital de Alfenas, MG. Para a coleta de dados utilizou-se um gravador e uma questão norteadora, sendo transcritas as entrevistas na íntegra e a análise dos depoimentos constituiu-se de leituras sucessivas para a elaboração das unidades de significados, que foram assim nomeadas: recomeçando a viver com a hemodiálise, o convívio com as dificuldades na hemodiálise e a busca por uma vida melhor.

**RESULTADOS:** Os pacientes relataram que a hemodiálise é indispensável para a sobrevivência, mas que o tratamento traz limitações e alterações do seu cotidiano como: alterações alimentares, mudan-

ças nas atividades físicas e do trabalho e impossibilidade de realizar passeios e viagens. Eles sonham com o transplante para ter melhor qualidade de vida, porém tem consciência da dificuldade.

**CONCLUSÃO:** Não basta apenas uma estrutura adequada e recursos tecnológicos avançados, e sim tudo isso somado a um relacionamento profissional/paciente/família adequado, já que isto valoriza e resgata o paciente, além de construir um ambiente humanizado.

**Descritores:** Fenomenologia, Hemodiálise, Insuficiência renal crônica, Transplante renal.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** This study aimed to understand the meaning of being a dependent of hemodialysis in patients with chronic renal failure.

**METHOD:** This is a qualitative study, following the phenomenology was conducted with eight patients undergoing hemodialysis in a hospital Alfenas, MG. The study was approved by the Ethics in Research Unifenas. To collect data we used a tape recorder and a guiding question, and transcribed interviews in their entirety and the testimonies consisted of successive readings for the preparation of units of meaning, which were named: resuming live with hemodialysis old, living with the difficulties in hemodialysis, the search for a better life.

**RESULTS:** Patients reported that hemodialysis is essential for survival, but this treatment has limitations and changes in their daily lives such as dietary changes, changes in physical activity and work and unable to make trips and travels. They dream of the transplant to have a better quality of life, however aware of the difficulty.

**CONCLUSION:** Do not just an appropriate structure and advanced technology, but it all adds up to a professional relationship / patient / family appropriate, since this value and saves the patient, in addition to building a humane environment.

**Keywords:** Chronic kidney failure, Hemodialysis, Kidney transplant, Phenomenology.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC) é atualmente um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função renal. Em sua fase mais avançada (chamada de fase terminal de IRC), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente<sup>1,2</sup>.

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

3. Enfermeiros Graduados pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). Alfenas, MG, Brasil

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

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

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

Apresentado em 22 de fevereiro de 2010

Aceito para publicação em 13 de julho 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

Essa doença constitui hoje em importante problema médico e de saúde pública. No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programas crônicos de diálise mais que dobrou nos últimos oito anos. De 24.000 pacientes mantidos em programas dialítico em 1994, alcançou em 2004, 59.153 pacientes neste tratamento. A incidência de novos pacientes cresce 8% ao ano, com 18.000 pacientes em 2001. O gasto com programas de diálise e transplante renal situa-se ao redor de 1,4 bilhões de reais ao ano<sup>3</sup>.

O termo IRC é utilizado para descrever o estágio de disfunção renal, avaliado pela taxa de filtrado glomerular, calculada a partir da depuração da creatinina endógena ou depuração de creatinina, que varia de leve a grave<sup>4</sup>.

As manifestações clínicas mais importantes desta doença estão relacionadas com os sintomas. A fraqueza, adinamia e fadiga fácil que se correlaciona com o grau de anemia, queixas de prurido, edema e pele facilmente escoriável, anorexia, náuseas e vômitos são sintomas iniciais que se agravam com a relação dos níveis de azotemia, dispneia progressiva, dor retroesternal que pode estar presente devido à pericardite, nictúria, dor, dormência e câimbras nas pernas, impotência e perda da libido, irritabilidade fácil e incapacidade de concentração<sup>5</sup>.

Barbosa, Aguillar e Boemer<sup>6</sup> relatam que para evitar e diminuir os sintomas e complicações de IRC, o paciente precisa ser submetido a alguns tratamentos, que dependerão da evolução da doença, sendo que inicialmente ele poderá ser apenas conservador, por meio de terapêutica medicamentosa e dietética. A diálise (terapia renal substitutiva) será necessária quando os medicamentos, dieta e restrição hídrica se tornarem insuficientes. Por fim, o paciente terá a possibilidade de submeter-se a um transplante renal.

Esses pacientes ficam impossibilitados de realizar passeios e viagens prolongadas em razão da periodicidade das sessões de hemodiálise, diminuindo a atividade física (prática de esportes) e atividades sociais<sup>7</sup>.

O paciente renal crônico vivência uma brusca mudança nos seus hábitos de vida, convive com limitações, com o tratamento doloroso que é a hemodiálise, com um pensar na morte, mas convive também com a possibilidade de submeter-se ao transplante renal e a expectativa de melhorar a sua qualidade de vida<sup>8</sup>.

O presente estudo teve como objetivo compreender o significado de ser um dependente do tratamento hemodialítico, em pacientes com IRC submetidos à terapia renal substitutiva.

## MÉTODO

Após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade José do Rosário Vellano (Protocolo nº 34/2008), realizou-se este estudo qualitativo, seguindo a trajetória fenomenológica.

A população de estudo constituiu-se de oito pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise em clínica de terapia renal substitutiva de hospital universitário do município de Alfenas, MG. Obteve-se a assinatura do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, (TCLE), garantindo o anonimato e o direito de desistência em qualquer fase do estudo.

Entende-se que o método qualitativo possibilita a observação e a descrição de como ocorre a experiência por meio da qual se conhece o investigado, reavivando a temática suscitada e permitin-

do a compreensão dos diversos significados oferecidos no interior das relações cotidianas<sup>9</sup>.

Acredita-se que fenomenologia é o método que tem mais aderência aos objetivos propostos, uma vez que descreve a experiência tal como ela realmente se apresenta ou é experienciada, incluindo o significado que tem para os indivíduos que dela participam<sup>10</sup>. Autores descrevem três momentos da trajetória fenomenológica: a descrição, redução e compreensão; e necessariamente, a compreensão aponta para uma interpretação<sup>10,11</sup>.

Para a coleta de dados utilizou-se um gravador com uma fita K7, sendo que a questão norteadora indagatória a seguinte: como é para você ter uma doença renal crônica e ser dependente de um tratamento hemodialítico (máquina) para sobreviver? A coleta de dados foi encerrada a partir do momento em que ocorreram repostas repetidas dos pacientes entrevistados e deixaram de apresentar algo novo para a compreensão fenomenológica, ou seja, chegou-se ao ponto de saturação.

Após o encerramento da coleta de dados, foram transcritas as entrevistas na íntegra, respeitando a fidedignidade dos discursos e a análise dos depoimentos constituiu-se de leituras sucessivas para a elaboração das unidades de significados, que foram assim nomeadas: recomeçando a viver com a hemodiálise, o convívio com as dificuldades e a busca por uma vida melhor. Com a finalização da categorização das unidades de significados, deu-se a compreensão dos discursos.

## RESULTADOS

### Recomeçando a viver com a hemodiálise

Para o paciente com IRC, o tratamento hemodialítico é necessário. Essa informação é referida por alguns pacientes:

[...] *Porque eu pego muito peso, incha demais, aí me dá falta de ar, daí eu não consigo ficar sem [...]* (D1).

[...] mas também eu não sei, não consigo ficar sem [...] (D1)

Com o passar dos anos, sendo submetido ao tratamento hemodialítico, o paciente percebe a necessidade da realização deste procedimento para sobreviver e evitar complicações:

[...] *mais mar de nós se não fosse a máquina né, como a gente ia viver, não tinha nem condições de nós viver [...]* (D3).

Vale mencionar que a melhora dos sintomas causados pela IRC foi percebida pelos pacientes com a realização da hemodiálise:

[...] *Mudou tudo na minha vida, eu não tinha animação pra fazer nada, agora eu sou animado, não fico parado, eu gosto é de andar, pra mim foi uma beleza [...]* (D6).

[...] *mudou para melhor porque, hoje eu sinto bem, antes eu não me sentia, entendeu! Depois do tratamento da hemodiálise eu percebi que minha vida começou a mudar, eu tive mais força física [...]* (D8).

[...] *Quanto há hemodiálise, eu melhorei 100%, eu não tava aguentando mais [...]* (D7).

Muitas vezes, devido a necessidade e a obrigatoriedade de ser submetido ao tratamento hemodialítico, os pacientes se sentem conformados com esse tipo de terapia, vendo-a como um recomeço, acostumando-se com esse novo estilo de vida. Essa questão

é relatada nos seguintes depoimentos:

*[...] a máquina é uma substituição pra gente que tem a insuficiência renal, mas eu acho que pra mim é ... eu não acho ela difícil de enfrentar [...] (D4).*

*[...] nem me acho que sou doente, e olha que assim eu faço bastante coisa [...] (D4).*

*[...] tenho ainda mais oportunidade porque a hemodiálise não é o fim da vida, é apenas um novo recomeço tanto para mim quanto para os outros pacientes [...] (D8).*

Alguns pacientes relataram em seus discursos que continuam realizando as suas atividades diárias devido a melhora do seu estado de saúde e, muitas vezes, melhorando o convívio com as pessoas e obtendo a sensação de realização:

*[...] Pra mim mudou muita coisa, eu sentia muita dor, agora eu quase não sinto mais, eu me divirto bastante, passeio, de primeiro eu não saía de casa, tinha muita dor nas pernas, agora acabou, tenho mais amizade agora, de primeiro eu quase não saía de casa [...] (D6).*

*[...] eu posso conviver com meus filhos, minha esposa, frequentar os cultos religiosos da minha igreja, posso tá em atividade quase 100%, só tira às 4h00 da hemodiálise que eu tenho que ficar aqui, o resto é totalmente normal [...] (D8).*

### O convívio com as dificuldades na hemodiálise

Foi possível observar nos depoimentos que os renais crônicos encontraram limitações no seu dia a dia decorrente do tratamento hemodialítico:

*[...] houve uma mudança muito grande na minha vida, uma mudança radical. Tive eu aprender a controlar a minha alimentação, controlar as minhas atividades físicas e de trabalho, porque de uma forma ou de outra, ela muda a vida da gente mesmo (D8).*

*[...] o ruim é só ficar parado, ficar em casa, to acostumado a trabalhar, ficar parado é muito ruim né, acostumei, to acostumado a trabalhar desde pequeno (D6).*

Pacientes relataram que ficam impossibilitados de realizar passeios e viagens prolongadas em razão da periodicidade das sessões de HD:

*[...] muitas coisas mudaram, como profissão, tive que parar de trabalhar, às vezes a família entra de férias não tem como viajar porque a gente tá preso um dia sim um dia não [...] (D4).*

Outro problema relatado pelos renais crônicos submetidos à hemodiálise é ter que se locomover de seus domicílios até a clínica para realização da terapia renal substitutiva.

*[...] agora só as viaje, uns caminhos que é difícil né, porque é longe, é isso [...] (D2).*

*[...] A gente também tem que acordar de manhã, eu acordo 4h00 da manhã para sair pra cá, vida da gente acorda muito cedo [...] (D3).*

Os pacientes podem sentir-se angustiados com as possíveis complicações surgidas durante as sessões de hemodiálise; e, muitas vezes, serem dominados pelo medo de morrer ou até mesmo conformarem com essa hipótese, em se tratando de ser um portador de doença renal crônica, o qual foi mencionado nas seguintes falas:

*[...] Por causa disso [pausa-choro] tem dia que vai bem, tem dia que*

*não vai [pausa-choro] fica difícil. Então quer dizer, cê vem, mas cê nunca tem a certeza que cê vai volta, no meu entender é assim. Uma hora cê pode vim, cê volta no cachão, né [...] (D5).*

O processo de conformismo com o tratamento hemodialítico e as condições que reflete na vida do paciente, fazendo com que aceitem a terapia como única forma de sobrevivência, foi percebida no seguinte relato:

*[...] Muito complicado, muito mesmo, ainda mais eu que sou sozinha [pausa-choro] não é fácil, complica bastante, mas já não tem outra saída, né? Fazer o que né? Não é brincadeira, vou te contar [...] (D5).*

*[...] esta vida sofrida né, como dizem, antes a hemodiálise ou então cemitério, agora tem esta máquina, então apesar de tudo né [...] (D7).*

É importante mencionar que mesmo sendo um tratamento necessário para a sobrevivência do portador de IRC; alguns pacientes não conformam com essa condição de vida:

*[...] depois que eu passei a fazer a hemodiálise eu fiquei muito triste, porque eu não me conformo, eu tratava, fazia tratamento não sei como que foi acontecer isso comigo, por isso que não conformo, se eu não tivesse fazendo tratamento tudo bem né [...] (D3).*

### A busca por uma vida melhor

Os pacientes sonham com a possibilidade de ser submetido ao transplante renal, buscando ter melhor qualidade de vida, o que é observado na seguinte fala:

*[...] como todos os pacientes, nós aguardamos aqui também um transplante, é um sonho de todo paciente renal, porque não é cura, mas sim é um tratamento melhor, é um projeto melhor de vida; e assim nós estamos esperando que venha o transplante [...] (D8).*

Quanto às dificuldades envolvidas na temática: transplante e doação de órgãos, seja pelo doador vivo ou cadáver, são percebidos pelos renais crônicos submetidos à hemodiálise e que almejam em um dia serem submetidos a este procedimento cirúrgico:

*[...] fala em transplante, mas às vezes nunca acha vaga [...] (D4).*

Referente ao relacionamento paciente-profissional de saúde e o apoio que este oferece aos renais crônicos submetidos à HD, fica clara a importância dos profissionais construírem um vínculo harmonioso, uma vez que os pacientes consideram essa equipe como sendo uma família:

*[...] o pessoal aqui é tudo família da gente né, é como se fosse da família mesmo, desde os enfermeiros, serviço de copa, da cozinha, os médicos, enfim é uma família [...] (D7).*

*[...] O povo do tratamento aqui da hemodiálise, os médicos são muito bons, são tudo pessoas bons né, pra mim tá sendo uma alegria pra minha vida [...] (D6).*

Outro ponto importante e que foi mencionado pelo depoimento a seguir, é em relação ao vínculo familiar que pode ser considerado como harmonioso:

*[...] a família que eu tenho é muito boa, minha família, todo mundo [...] (D6).*

Percebe-se que o apego do paciente à religiosidade e a crença em Deus pode causar benefícios na sua vida, e este, muitas vezes, perceber que a hemodiálise é uma oportunidade ofertada por Deus para a sobrevivência, sendo observado nos depoimentos:

*[...] porque hoje em dia nós enxergamos a hemodiálise, entendeu, como um escape, uma porta que Deus abriu para o homem poder sobreviver e continuar sua vida, continuar seu caminho, porque nem tudo que parece impossível é impossível ao homem, mas a Deus não [...] (D8).*

*[...] graças a Deus que eu tenho esta oportunidade hoje de tá sendo dependente desta máquina [...] (D8).*

## DISCUSSÃO

Para o paciente com IRC o tratamento hemodialítico é necessário, provocando uma realidade que não há como ser diferente, não existe opção, ele necessita do tratamento<sup>12</sup>.

À medida que as alterações físicas (acúmulo de líquido, fraqueza, cefaleia, cansaço e mal estar estomacal) se agravam, o paciente quer submeter-se à hemodiálise o mais rápido possível<sup>13</sup>.

A literatura mostra que o tratamento da IRC através da hemodiálise prolonga a vida, alivia o sofrimento da síndrome urêmica e até previne incapacidades posteriores<sup>13</sup>.

É notório enfatizar que existem situações na vida que independem da vontade e fogem ao controle do indivíduo. A adaptação não acontece em um passe de mágica, é um processo complexo que mobiliza estruturas individuais<sup>12</sup>.

Dessa forma, cabe ressaltar que a proposta da terapia renal substitutiva nos pacientes fundamenta-se na melhora da sua qualidade de vida, resgatando-lhes o bem-estar físico e a capacidade cognitiva, além de mantê-los inseridos no contexto social<sup>14</sup>.

Entretanto, essa proposta esbarra nas alterações da vida diária que o tratamento hemodialítico desencadeia, pela falta de suporte familiar e da equipe de saúde para a manutenção do tratamento<sup>15</sup>. Pietrovski e Dall'Agnol<sup>16</sup> mencionam que a sensação de obrigatoriedade em aceitar o tratamento, como única forma de manutenção da vida, e a fé em Deus, como fator de auxílio para enfrentar essa situação. São medidas adotadas pelos pacientes no processo de conformismo com o tratamento.

Embora o tratamento tenha surgido na sua vida e transformado o seu cotidiano, ele traz em si diversas realidades reveladas por alterações físicas, sociais e até de simples prazeres como o de se alimentar com o que gosta ou tomar água à vontade, conforme a sua sede<sup>13</sup>.

Vale ressaltar que os pacientes ficam impossibilitados de realizar passeios e viagens prolongadas em razão da periodicidade das sessões de HD<sup>7</sup>.

No ir e vir da realidade da vida cotidiana destes pacientes, o dia seguinte emerge como uma pausa de alívio nas alterações físicas e pequenas atividades laboriosas podem até ser realizadas. Aos pacientes do sexo feminino as atividades domésticas oferecem oportunidade de ocupação do tempo e a percepção da capacidade individual como ser humano produtivo; entretanto, aos do sexo masculino, o dia seguinte é percebido apenas pela melhora das condições físicas, mas não exercem atividade ou esforço físico que possam considerar como “trabalho”<sup>13</sup>.

Outro problema enfrentado por esses pacientes durante o trata-

mento hemodialítico é o convívio em ter que se locomover de seus domicílios até a clínica para realização da terapia renal substitutiva, muitas vezes residindo em outros municípios<sup>17</sup>. Cabe ainda acrescentar que, grande parte do tempo desses pacientes é dedicada à manutenção das sessões semanais de diálise, o que deve acarretar prejuízos à qualidade de vida<sup>18</sup>.

Ressalta-se também que nos últimos 50 anos, os avanços tecnológicos no tratamento hemodialítico tornaram esse procedimento seguro e capaz de manter a vida dos pacientes por longo período. Entretanto, em 30% das sessões de HD, pode ocorrer algum tipo de complicação<sup>19</sup>.

É notório enfatizar que para os pacientes a hemodiálise é “necessária”. Assim, este fenômeno, emerge como opressor, trazendo uma realidade difícil, árdua e repleta de restrições, mas necessária<sup>13</sup>.

Devido esses fatores, há necessidade de uma intervenção educativa e de suporte psicológico a esses pacientes, durante a fase inicial do tratamento. Um apoio social pode prevenir ou servir e ser utilizado como defesa emocional das consequências psicológicas negativas, durante o declínio da função física<sup>20</sup>.

A dificuldade em adaptar-se a todas as restrições provocadas pela doença e à hemodiálise leva o paciente a buscar alternativas, visando à melhoria de sua qualidade de vida. Então, surge o transplante renal, trazendo a esperança de que todos os problemas poderão ser resolvidos e o paciente acredita que pode acontecer uma grande transformação após a cirurgia<sup>21</sup>.

O transplante renal é visto por alguns renais crônicos como uma maneira de libertação da obrigatoriedade da HD e sinaliza a possibilidade de resgatar ou não aspectos de suas vidas que foram deixados de lado. Apesar de saberem que o transplante não significa a cura total, eles anseiam por realizá-los<sup>12</sup>.

Atualmente, a demanda por órgãos e tecidos para transplante é maior que a oferta. Talvez seja porque o processo de captação de órgãos para transplante é um processo complexo que necessita de profissionais qualificados e com conhecimentos específicos sobre o assunto<sup>22</sup>.

Outro ponto que interfere na doação é o prolongamento do seu processo de doação-captção. Esse processo possui várias etapas até chegar à liberação do potencial doador para sepultamento. Algumas famílias relatam que esta espera gera mais sofrimento e angústia e acabam recusando e interrompendo o processo<sup>20</sup>.

Com relação à disponibilização do familiar em doar órgãos, que grandes conflitos poderão estabelecer-se dentro da família, que será ao mesmo tempo implicada nas questões da doação e do transplante, ou melhor, do doador e do transplantado. Alguns pacientes se utilizam de chantagens, ou tentam forçar a doação de várias maneiras<sup>23</sup>.

Vale ressaltar que o apoio multiprofissional é fundamental para que o paciente renal crônico e sua família possam assimilar e responder melhor à vivência da doença crônica e ao tratamento<sup>24</sup>.

A partir dessas colocações, pode-se instruir que a sessão de hemodiálise é uma possibilidade para a equipe de saúde interagir com o paciente e auxiliá-lo no suprimento de suas necessidades. No tempo de permanência na clínica, as ações da equipe de saúde podem se reverter em processo educativo, por exemplo, dialogar sobre dieta, medicações, esclarecimento de dúvidas, orientações sobre esportes e lazer, enfim, visando criar condições satisfatórias para o bem-estar do paciente<sup>12</sup>.

Para o paciente também é importante a família que é considerada como um bem maior, revelando uma convivência harmoniosa, voltada para a frequente demonstração de afeto mútuo, em articulação com as preocupações do dia a dia<sup>25</sup>.

É importante salientar que a família pode servir como fonte para o enfrentamento da doença e de suas consequências, uma vez que ela faz parte do contexto no qual está inserido. Muitas vezes, a experiência do adoecimento leva ao fortalecimento das relações familiares<sup>16</sup>. Em meio a tanto sofrimento, o paciente mostra não se render perante a doença crônica. Luta com determinação, apoiado na fé, a profunda ligação que paulatinamente foi estabelecendo com Deus<sup>26</sup>. Dessa forma, crer na possibilidade de superar uma situação difícil impulsiona para uma vida de mais qualidade, uma vez que favorece a sensação de alegria e permite acreditar na própria força interior<sup>26</sup>.

## CONCLUSÃO

Para o portador de IRC, a hemodiálise constitui uma forma de tratamento indispensável, uma vez que além de aliviar os sintomas e evitar complicações, prolonga a sobrevivência. Apesar de a hemodiálise ser uma necessidade, o paciente tem consciência de suas limitações e alterações do seu dia a dia, tais como: alterações alimentares, mudanças nas atividades físicas e do trabalho, além de ficarem impossibilitados de realizar passeios e viagens, devido a periodicidade e a complexidade das sessões de hemodiálise. Outra dificuldade encontrada é a distância e/ou locomoção entre suas residências e a clínica de terapia renal substitutiva.

Além de todas as alterações e limitações já mencionadas, durante as sessões de hemodiálise os pacientes estão suscetíveis a certas complicações. Quando isso ocorre, são tomados pela ansiedade e medo de morrer.

Considerando então todas essas possíveis complicações, o paciente renal crônico sonha com o transplante para ter melhor qualidade de vida, porém tem consciência da dificuldade, seja pela longa fila de espera, seja pelo baixo número de doadores: vivo ou cadáver.

Ainda que esse transplante não aconteça, é fundamental o apoio profissional para uma relação harmoniosa paciente/profissional, que proporciona ações educativas sobre o tratamento, e o apoio familiar que contribui para a adaptação do paciente, além de ser um incentivo na sua trajetória.

Diante disso, não basta apenas uma estrutura adequada e recursos tecnológicos avançados, e sim tudo isso somado a um relacionamento profissional/paciente/família adequado, já que isto valoriza e resgata o paciente, além de construir um ambiente humanizado.

## REFERÊNCIAS

- Schettino G. *Paciente Crítico: Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Hospital Sírio Libanês; 2006.
- Klafke A. Perfil lipídico de pacientes com IRC em tratamento conservador, hemodiálise ou diálise peritoneal. *J Bras Nefrol* 2005;27(3):116-7.
- Romão Júnior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol* 2004;26(3):1-3.
- Riyzo MC. Insuficiência renal na criança. *J Bras Nefrol* 2003;17(4):199-207.
- Porto CC. *Semiologia Médica*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- Barbosa JC, Aguillar OM, Boemer MR. The meaning of living with chronic renal failure. *Rev Bras Enferm* 1999;52(2):293-302.
- Martins MRI, Cesarino CB. Atualização sobre programas de educação e reabilitação para pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2004;26(1):45-50.
- Barbosa JC. *Compreendendo o ser doente renal crônico*. [dissertação de Mestrado] - Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 1993.
- Freitas MCS. Uma abordagem fenomenológica da fome. *Rev Nutr* 2002;15(1):53-69.
- Martins J. *Um enfoque fenomenológico do currículo: educação como Poiesis*. São Paulo: Cortez; 1992.
- Merighi MAB, Praça NS. *Abordagens teórico metodológicas qualitativas: a vivência da mulher no período reprodutivo*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
- Lima AF, Gualda DM. Oral history of life: in search of the meaning of hemodialysis in chronic renal patients. *Rev Esc Enferm USP* 2001;35(3):235-41.
- Machado LR, Car MR. Dialectic of the daily of patients with chronic kidney failure: the unavoidable and the casual. *Rev Esc Enferm USP* 2003;37(3):27-35.
- Carvalho FJW, Silva ABE, Costa RC. Avaliação da diálise no paciente idoso. *Arq Geriatr Gerontol* 1999;3(1):5-10.
- de Souza FF, Cintra FA, Gallani MC. Quality of life and measure of disease in elderly people with end-stage disease. *Rev Bras Enferm* 2005;58(5):540-4.
- Pietrovski V, Dall'Agnol CM. Significant situations in the space and context of hemodialysis: what do users say about? *Rev Bras Enferm* 2006;59(5):630-5.
- Terra FS. *Avaliação da qualidade de vida do paciente renal crônico submetido à hemodiálise e sua adesão ao tratamento farmacológico de uso diário*. [Dissertação de Mestrado] - Universidade José do Rosário Vellano; 2007.
- Ritt GF. *Terapia renal substitutiva em pacientes do interior da Bahia: avaliação da distância entre o município de moradia e a unidade de hemodiálise mais próxima*. *J Bras Nefrol* 2007;29(2):59-63.
- Castro MCM. Atualização em diálise: complicações agudas em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2001;23(2):108-13.
- Shidler NR, Peterson RA, Kimmel PL. Quality of life and psychosocial relationships in patient with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1998;32(4):557-66.
- Mendes AC, Shiratori K. As percepções dos pacientes de transplante renal. *Nursing* 2002;5(44):45-51.
- Lima AAF, Moraes EL, Padrão MB. Fatores que influenciam a recusa familiar no processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes. *J Bras Transpl [Online]*, 2004;7(3). [Acesso em 2009 Jun]. Disponível em <http://www.abto.org.br/profissionais/profissionais.asp>.
- Monteiro MP. *Transplantes psicanálise da doação – “os fatos, os mitos e as perspectivas éticas”*. *J Bras Transpl [Online]* 2002;5(1). [Acesso em 2009 Jun]. Disponível em <http://www.abto.org.br/profissionais/profissionais.asp>.
- Lima AFC. *O significado da hemodiálise para o paciente renal crônico: a busca por uma melhor qualidade de vida*. [Tese de Doutorado] – Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 2000.
- Dyniewicz AM, Zanella E, Kobus LSG. Narrativa de uma cliente com insuficiência renal crônica: a história oral como estratégia de pesquisa. *Rev Bras Enferm* 2004;6(2):199-212.
- 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.

# Escore *thrombolysis in myocardial infarction* para avaliação de risco em síndrome coronariana aguda em hospital particular no Sul do Brasil\*

## *Thrombolysis in myocardial infarction score to acute coronary syndrome evaluation in a private service in South Brazil*

Márcia Regina Pereira<sup>1</sup>, Aline Santos<sup>2</sup>, Thiago Mamôru Sakae<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital e Maternidade Socimed, Tubarão, SC.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Avaliar o perfil clínico de pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), atendidos em hospital privado.

**MÉTODO:** Estudo transversal, retrospectivo, envolvendo 99 pacientes com SCA, atendidos num hospital particular de Tubarão, entre julho de 2005 a dezembro de 2007.

**RESULTADOS:** Houve predominância do sexo masculino (65,7%), com média de idade de 57,61 anos e 50,5% tinham mais de oito anos de escolaridade. A hipertensão arterial sistêmica foi o fator de risco mais prevalente (56,6%). O diagnóstico de angina instável foi feito em 56,6% dos casos, infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST (IAM com SST) em 26,3% e IAM sem supradesnivelamento de ST (IAM SSST) em 17,2% dos pacientes. Dentre os pacientes com IAM com SST, 73,3% chegaram em KILLIP I e entre os demais casos de SCA, 39,9% apresentaram *thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI) de baixo risco. O tempo de chegada médio foi de 5,8h, sendo maior entre pacientes com baixo nível de escolaridade. Observou-se baixo índice de complicações intra-hospitalares e mortalidade geral de 5,1%.

**CONCLUSÃO:** Os fatores de risco presentes foram semelhantes aos encontrados por outros autores. O tempo de chegada ao

hospital equiparou-se a outros estudos, mesmo havendo um nível socioeconômico diferenciado na amostra. Destaca-se então a necessidade de adoção de estratégias educativas, visando conscientizar a população para aumentar sua aderência a um estilo de vida saudável, prevenindo as doenças cardiovasculares.

**Descritores:** Fatores de risco, Mortalidade hospitalar, Síndrome coronariana aguda.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** To evaluate the clinical profile of the patients with acute coronary syndrome (ACS) admitted in a private hospital.

**METHOD:** A retrospective transversal study was performed, involving 99 patients with ACS in a private hospital, in Tubarão/SC, between July 2005 and December 2007.

**RESULTS:** There was prevalence in the male gender (65.7%), an average age of 57.61 years and 50.5% studied more than 8 years. The systemic arterial hypertension was the risk factor with greater prevalence. The unstable angina diagnosis was established in 56.6% of the cases, acute myocardial infarction (AMI) with ST-segment elevation in 26.26% and acute myocardial infarction with non-ST-segment elevation in 17.17% of the patients. From these cases with AMI with ST-segment elevation, 73.3% reached KILLIP I and the others cases of acute coronary syndrome, 39.9% presented low risk thrombolysis in myocardial infarction (TIMI). The average arrival time was 5.8 hours, being greater with patients with lower education level. It was observed a low rate of intra-hospital complications and general mortality of 5.1%.

**CONCLUSION:** The risk factors present were similar to the ones encountered by the authors. The arrival time was compared to other studies, even if the socioeconomic level was different in the sample. It is then emphasized the necessity to develop educational strategies, aiming at increase adherence to a healthy lifestyle, preventing the cardiovascular diseases.

**Keywords:** Acute coronary syndrome, Hospital mortality, Risk factors.

### INTRODUÇÃO

O Brasil tem vivido atualmente uma transição demográfica representada por aumento do percentual da população idosa, resultando em

1. Cardiologista do Hospital e Maternidade Socimed; Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Professora da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

2. Médica Formada pela Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Prefeitura Municipal de Tubarão. Tubarão, SC, Brasil

3. Médico; Doutorando em Ciências Médicas (UFSC); Mestre em Saúde Pública (UFSC). Residência em Saúde da Família e Medicina Comunitária (HNSC); Núcleo de Orientações Epidemiológicas da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

Apresentado em 09 de abril de 2010

Aceito para publicação em 07 de julho de 2010

Endereço para correspondência:

Dra. Márcia Regina Pereira

Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL

Av. José Acácio Moreira, 787

88704-900 Tubarão, SC.

E-mail: marciar@tubanet.com.br

transição epidemiológica, com progressivo predomínio das doenças crônicas não transmissíveis<sup>1</sup>.

A tendência é, portanto, o aumento de doenças cardiovasculares, particularmente da doença coronariana nas estatísticas de morbimortalidade<sup>2</sup>. No Brasil, entre 2005 e 2007 o infarto agudo do miocárdio (IAM) foi responsável por 64 a 72 mil mortes anuais neste período<sup>3</sup>. No município de Tubarão foi a segunda causa de internação e responsável por 35% das causas de morte<sup>3</sup>.

A síndrome coronariana aguda (SCA) engloba um grupo de entidades que incluem IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAM com SST), IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAM sem SST) e angina instável (AI). Essas manifestações são causas comuns de atendimentos e de admissões nos Departamentos de Emergências, assim como causas de morbidade e de mortalidade no mundo<sup>5</sup>. A angina instável e o IAM são síndromes clínicas comumente causadas por doença aterosclerótica das artérias coronárias.

Estudos angiográficos e angioscópicos evidenciam que a AI e o IAM sem SST resultam da ruptura de placa aterosclerótica seguida de trombose, que leva a redução do fluxo sanguíneo coronário e isquemia miocárdica<sup>6</sup>. Ambos apresentam-se semelhantemente, por vezes indistinguíveis, diferenciando-se pela intensidade da isquemia que produzem. No IAM com SST pode haver comprometimento do miócito, levando a liberação de marcadores de necrose miocárdica<sup>6</sup>. O IAM com SST caracteriza-se por profunda isquemia miocárdica aguda, transmural, afetando áreas relativamente extensas do miocárdio. Geralmente causado por oclusão completa do fluxo sanguíneo miocárdico regional<sup>7</sup>.

Diversos estudos evidenciam os fatores de risco envolvidos na gênese da SCA. O estudo Framingham, na Inglaterra, foi uma das primeiras *coortes* que demonstrou a importância de alguns fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares<sup>8</sup>.

O INTERHEART, estudo de caso-controle internacional, delineou-se para avaliar de forma sistematizada a importância de fatores de risco para DAC ao redor do mundo. Envolveu 262 centros em 52 países dos cinco continentes, em que pacientes com IAM nas primeiras 24h, foram pareados (idade e sexo) para controles hospitalares e comunitários<sup>9-11</sup>. Nesta avaliação, nove fatores de risco que explicaram mais de 90% do risco atribuível para IAM. O tabagismo e a dislipidemia (afetada pela relação ApoB/ApoA1) compreenderam mais de dois terços deste risco. Fatores psicossociais, obesidade central, diabetes, hipertensão arterial também se apresentaram significativamente associados, embora com algumas diferenças relativas nas diferentes regiões estudadas<sup>11</sup>.

O estudo de Avezum, Piegas e Pereira<sup>12</sup> foi desenhado com objetivos e metodologia muito semelhantes ao INTERHEART. Seus achados confirmaram a importância dos fatores de risco tradicionais na associação com IAM. Em outra avaliação publicada pelos mesmos autores, no estudo AFIRMAR, desenvolvido em 104 hospitais de 51 cidades no Brasil, os achados foram praticamente idênticos<sup>8</sup>. Através destes dados foram descritas evidências que a predisposição para doença aterosclerótica no Brasil é muito semelhante àquela observada em países da Europa e América do Norte<sup>8</sup>.

Características sócio-demográficas, renda familiar, nível de escolaridade, têm sido relacionadas ao desenvolvimento de doença cardiovascular. É conhecido que os fatores de risco tendem a ocorrer com maior frequência e maior número em populações com menor poder

econômico e cultural. Salomaa e col.<sup>13</sup> observaram que o baixo nível de escolaridade e baixa renda foram associados ao aumento da mortalidade no primeiro evento de infarto, quando comparados com pacientes com ensino secundário ou superior<sup>13,14</sup>.

A evolução intra-hospitalar do paciente com SCA está intimamente relacionada à sua apresentação clínica na admissão, no diagnóstico e tratamento precoces. Uma maneira simples e conveniente de estratificação de risco hospitalar é a utilização de escores de risco, no qual inúmeros fatores de risco independentes e presentes na apresentação clínica têm uma significância prognóstica, permitindo uma avaliação global do risco e orientar a utilização de terapias de forma custo-efetiva<sup>14</sup>.

O escore GRACE é um exemplo de sistema de escores que fornecem uma ideia da lesão miocárdica. Esse é um instrumento de valor na avaliação do risco de mortalidade hospitalar em curto prazo<sup>14</sup>.

A classe KILLIP categoriza os pacientes pela presença ou ausência de sinais clínicos simples que sugerem disfunção ventricular esquerda. Quanto maior a classe KILLIP na apresentação, maior a mortalidade subsequente<sup>15</sup>. O escore de risco *thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI26) confere uma visão da extensão da doença arterial coronariana e sua instabilidade<sup>16</sup>.

O objetivo do presente estudo foi descrever o perfil dos pacientes portadores de SCA atendidos em um centro único particular no Sul de Santa Catarina.

## MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Sul de Santa Catarina, realizou-se estudo quantitativo, transversal do tipo analítico descritivo. A população alvo foi pacientes internados em um hospital particular de Tubarão/SC com diagnóstico de SCA.

Foi realizada então, retrospectivamente, uma revisão de prontuários de pacientes internados nesta instituição com diagnóstico de SCA, do período de julho de 2005 a dezembro de 2007. Os prontuários foram selecionados através do acesso ao banco de dados do sistema de gerenciamento hospitalar e analisados aqueles registrados com o CID I20 e I21. Dentre os prontuários destacados através dessa seleção, 99 entraram nos critérios de inclusão deste estudo. O acesso aos prontuários foi obtido no SAME (setor de arquivo médico) ou via sistema informatizado de dados da instituição.

Foram incluídos os pacientes que tinham o diagnóstico de IAM com supradesnivelamento do segmento ST baseado na sintomatologia, no eletrocardiograma com supradesnivelamento do segmento ST ou bloqueio agudo de ramo esquerdo e na elevação das enzimas cardíacas, assim como, aqueles classificados como SCA sem supra ST subdivididos em angina instável pela sintomatologia típica e sem elevação enzimática e IAM sem supra ST quando havia elevação das enzimas CK-MB e/ou troponina.

As variáveis estudadas foram: dados demográficos, fatores de risco cardiovasculares, informações sobre as características clínicas basais como: sintomas de apresentação; parede miocárdica acometida; pressão arterial e frequência cardíaca; tempo de chegada, que representava o intervalo entre o início da dor e a chegada ao hospital; estratificação de risco pela classificação de KILLIP e TIMI; complicações intra-hospitalares e mortalidade. A classificação de KILLIP foi realizada nos pacientes com IAM supra ST baseados na anamnese encontrada no prontuário

e o escore de risco TIMI foi realizado nos pacientes com diagnóstico de IAM sem SST e angina instável. Foram incluídos no estudo, apenas prontuários de pacientes que permaneceram em tratamento no hospital por pelo menos 48 horas.

Para o armazenamento e análise dos dados utilizaram-se as ferramentas de estatística, Epidata 3.1 e Epiinfo 6.04d. Utilizou-se a estatística descritiva, mediante a análise das frequências simples e percentuais, Análise de Variância e desvio-padrão, valor mínimo e máximo.

## RESULTADOS

Foram coletados dados de 99 pacientes. Na amostra estudada houve predominância do sexo masculino (65 - 65,7%). A média de idade foi de 57,61 ± 12,14 anos, sendo que 60,15% tinham menos que 60 anos e 11 (11,11%) com mais de 70 anos. A maioria dos pacientes era casada (76,8%) e quanto à escolaridade 50 (50,5%) frequentaram a escola mais de 8 anos. Em 13,8% dos prontuários não havia essa informação. Os fatores de risco mais comuns foram hipertensão, em 56 pacientes (56,6%) e dislipidemia em 50 pacientes (50,5%). Trinta pacientes tinham história familiar de SCA e 29 (29,3%) eram diabéticos. Uma paciente estava em terapia de reposição hormonal. Entre os pacientes 36,4% apresentavam contato com o cigarro ativamente ou previamente, sendo 27 (27,3%) fumantes ativos. O cálculo do índice de massa corpórea (IMC) evidenciou que 50 pacientes (50,99%) estavam com sobrepeso ou obesidade. Em 31,1% dos prontuários não constava essa informação (Tabela 1).

Com relação à apresentação clínica na admissão em 91 pacientes (91,9%) houve precordialgia, dor no membro superior esquerdo foi referido em 20% deles, sudorese em 18,18 % dos pacientes, náuseas em 15% e dispneia em 14%.

O diagnóstico de IAM com SST foi confirmado em 26 pacientes (26,3% dos casos), em 17 (17,2%) deles o diagnóstico foi de IAM sem supra ST e em 56 (56,6%) de angina instável. O eletrocardiograma foi diagnóstico em 26,3% dos casos. Entre os pacientes com IAM com SST o infarto de parede inferior ocorreu em 10,1% dos pacientes, anterior extenso em 5,1%, anterior em 5,1%, septal em 4%, lateral em 1% dos casos e em 2 pacientes (2,02%) houve infarto de ventrículo direito (Tabela 2).

Com relação ao aspecto clínico na admissão 73,08% dos pacientes com IAM com supra ST estavam em KILLIP I, em 1% dos casos houve parada cardíaca, em 21,2% dos casos havia história prévia de angina e 26,6% história de IAM prévio (Tabela 2).

O TIMI *risk* foi realizado nos pacientes com diagnóstico de IAM sem ST e angina instável. Na angina instável a maioria apresentou-se de baixo risco (62,5%), enquanto que no IAM sem SST a maioria estava classificada com médio risco (52,9%) (Tabela 2). A classificação do TIMI *Risk* esteve associada de forma estatisticamente significativa com a mortalidade. Pacientes com TIMI de risco moderado a grave (TIMI 3 a 7) apresentaram um risco 32 vezes maior de óbito comparado ao baixo risco (RP = 32,0; IC95%: 3,92 – 261,26;  $p_{\text{Fisher}} = 0,00041$ ).

O tempo de chegada, que representa o tempo decorrido entre o início da dor e a chegada ao hospital, apresentou mediana de 5,8h, variando de 30 min à 24h, sendo esse tempo maior entre os homens com média de 6,3 ± 5,59h. Em mulheres esse tempo foi de 4,03 ± 4,03h, sem diferenças estatisticamente significativas. O maior tempo foi encontrado entre pacientes com baixa escolaridade, com mediana

de 5 horas, enquanto entre os pacientes com nível de escolaridade maior que 8 anos foram de 3 horas.

A pressão arterial sistólica média de chegada foi de 132,95 mmHg, (DP 27,03) e a mediana da pressão diastólica de 80 mmHg (DP 13,71). A frequência cardíaca média dos pacientes admitidos foi de 74 bpm (DP 13,23), variando de 45 a 104 bpm.

O tratamento de recanalização com trombolítico foi realizado em 7,1% dos pacientes. A cineangiocoronariografia foi realizada em 50 (50,55%) dos pacientes e 35 (35,35%) pacientes foram submetidos à angioplastia. Em 5,1% dos casos houve indicação de cirurgia de revascularização miocárdica, sendo uma de emergência (Tabela 3).

Alguns pacientes sofreram complicações, sendo que 1% dos pacientes apresentou comunicação interventricular, em 16,2% houve arritmia, IAM recorrente em 1%, em 12,2% houve hipotensão, parada cardiorrespiratória ocorreu em 5,1% dos casos, edema agudo de pulmão em 7,1% e choque cardiogênico em 4% dos casos.

A mortalidade geral foi de 5,1%. Dos cinco óbitos ocorridos, três pacientes eram homens. A média de idade dos pacientes que faleceram foi de 65,4 ± 13,75 anos. Dentre os óbitos quatro deles tinham

Tabela 1 – Perfil dos pacientes

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	65	65,7
Feminino	34	34,3
Idade		
< 60 anos	60	60,15
61-80 anos	27	28,42
≥ 81	8	8,42
Estado Civil		
Casado	73	76,8
Solteiro	6	6,3
Separado	5	5,3
Amasiado	1	1,1
Viúvo	9	9,5
Escolaridade		
Analfabeto	2	2,4
Ensino fundamental	30	36,6
Ensino médio	34	41,5
Ensino superior	16	19,5
Fatores de risco		
Hipertensão	56	56,6
Diabetes	29	29,3
Dislipidemia	50	50,5
Hereditariedade	30	30,3
Terapia reposição hormonal	2	1
Tabagismo		
Fumante	27	27,3
Ex-fumante (< 1 ano)	2	2
Ex-Fumante (> 1 ano)	7	7
Nunca Fumou	63	63,3
IMC		
Eutrófico	18	26,5
Sobrepeso	31	45,6
Obesidade	18	26,4
Obesidade Mórbida	1	1,5

Tabela 2 – Apresentação clínica dos pacientes

Variáveis	SCA (n = 99)		Angina Instável (n = 56)		IAM sem SST (n = 17)		IAM com SST (n = 26)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tempo de chegada (H)		-	4,87		6,86		6,05	
KILLIP								
I		-	-	-	-	-	19	73,08
II		-	-	-	-	-	3	11,54
III		-	-	-	-	-	1	3,85
IV		-	-	-	-	-	3	11,54
Angina prévia	21	21,20	11	19,64	6	35,29	4	15,38
IAM prévio	26	26,30	18	32,14	4	23,53	4	15,38
PCR	1	1,00	0	0,00	0	0,00	1	3,85
TIMI <i>Risk</i>								
Baixo	39	39,39	35	62,50	4	23,53	-	-
Médio	29	29,29	20	35,71	9	52,94	-	-
Alto	5	5,05	1	1,79	4	23,53	-	-
Diagnóstico	-	-	56	56,56	17	17,17	26,00	26,26

PCR = parada cardiorrespiratória; IAM = infarto agudo do miocárdio.

Tabela 3 – Procedimentos realizados

Variáveis	SCA (n = 99)		Angina Instável (n = 56)		IAM sem Supra ST (n = 17)		IAM com Supra ST (n = 26)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Trombolítico	6	6,01	0	0,00	0	0	6	23,07
Cateterismo	50	50,5	22	39,29	11	64,71	17	65,38
Angioplastia	35	35,4	14	25,00	6	35,50	15	57,69
Primária	10	10,1	0	0,00	1	5,80	9	34,62
Resgate	1	1,00	0	0,00	0	0,00	1	3,85
Por choque cardiogênico	2	2,02	0	0,00	0	0,00	2	7,69
Isquemia	22	22,2	14	25,00	5	29,41	3	11,54
Facilitada	1	1,00	0	0,00	0	0,00	1	3,85
CAGB	5	5,01	1	1,79	1	5,88	3	11,54
Mortalidade	5	5,01	0	0,00	1	5,88	4	15,38

SCA = síndrome coronariana aguda; IAM = infarto agudo do miocárdio; SST = supradesnivelamento do segmento ST; CAGB = enxerto de *bypass* para artéria coronária (*coronary artery bypass graft*)

diagnóstico de IAM com supra ST e um diagnóstico de IAM sem SST (Tabela 3).

## DISCUSSÃO

Aproximadamente metade dos pacientes do estudo GRACE apresentava idade maior que 65 anos e mais de um terço era do sexo feminino<sup>17</sup>. No presente estudo encontrou-se predominância do sexo masculino, concordando com outros estudos<sup>4,17,18,22</sup>. No estudo INTERHERT<sup>11</sup>, realizado em diversos países, a média de idade em pacientes da América Latina foi de 60 anos<sup>11</sup>. No presente estudo a média de idade foi de 57,61 e 21,21% dos pacientes apresentavam 65 anos ou mais, obtendo-se uma média de idade menor que a de outros estudos<sup>4,11,17,18</sup>, porém semelhante à média de idade encontrada em estudo realizado na cidade de São Paulo<sup>12</sup> (58 ± 13 anos). A média de idade das mulheres foi maior, fato também descrito em outros estudos<sup>19</sup>. Observou-se também um nível de escolaridade superior ao de pacientes de outro estudo realizado na mesma região, em hospital que oferece atendimento ao Sistema Único de Saúde (SUS), no qual 7,8% dos pacientes eram analfabetos e 76,5% possuíam o ensino fundamental incompleto<sup>4</sup>. Foi observado nesse gru-

po de pacientes, maior nível de escolaridade e presumivelmente um nível socioeconômico diferenciado, por tratar-se de um hospital de atendimento particular e convênios.

O diagnóstico de AI foi o mais comum (56,6%), semelhante a outros estudos<sup>5,17</sup>. A hipertensão arterial foi o fator de risco mais prevalente entre os pacientes, assim como o encontrado por outros autores<sup>4,22,24</sup>, porém superior à do estudo INTERHEART.

Entre a população estudada a prevalência de diabéticos foi semelhante a de outros estudos<sup>19,21</sup> conforme descrito no estudo INTERHEART<sup>11</sup> e inferior aos resultados encontrados por outros autores na mesma região com 41,1% e 47,3%, respectivamente<sup>4,22</sup>. A prevalência de dislipidemia foi inferior a de outros estudos (60,5%)<sup>11,20</sup>.

Encontrou-se prevalência menor de fumantes e ex-fumantes em comparação à literatura nacional e internacional<sup>14,19,23</sup>. Foi observado um IMC elevado entre os pacientes desse estudo, com prevalência de 50,99% de sobrepeso e obesidade (> 25 kg/m<sup>2</sup>), o qual os índices foram semelhantes em outras amostras (55% e 58%)<sup>19</sup>. A hereditariedade foi inferior ao estudo de Santos e col.<sup>21</sup>.

Os fatores de risco modificáveis apresentaram-se semelhantes a proporções encontradas em outros estudos. Evidencia-se então a necessidade de estratégias de conscientização da população a fim de haver

maior aderência a um estilo de vida saudável e ao autocuidado, visando diminuir os fatores de risco para SCA.

O tempo de chegada encontrado no presente estudo foi menor do que o observado em estudo realizado por Zornoff e col.<sup>20</sup> de 10,5 horas assim como em outros estudos<sup>22,24</sup>.

Na apresentação clínica entre os pacientes com IAM com SST, a maioria apresentou-se em KILLIP I (73,08%), sendo semelhante à encontrada por Pereira e col.<sup>22</sup> (69,9%). Um paciente chegou ao atendimento em parada cardiorrespiratória, representando 3,85% dos pacientes com IAM com SST, equiparando-se ao encontrado por estes mesmos autores (3,9%)<sup>22</sup>.

A cineangiogramia foi realizada em 50,5% dos pacientes, sendo que entre os pacientes com IAM com SST, 65,38% foram submetidos a esse procedimento, semelhantemente ao encontrado em análise multinacional (63%) no estudo GRACE<sup>25</sup>, havendo um viés nessa variável ao considerar que o laboratório de hemodinâmica foi ativado no hospital em 2006. A angioplastia foi realizada em 35 (35,4%) pacientes, sendo esse procedimento menos realizado em comparação ao estudo GRACE (43%)<sup>25</sup>. A angioplastia primária foi realizada em 34,6% dos pacientes com IAM com SST, apresentando número superior ao encontrado na análise multinacional do estudo GRACE, de 16%, e na Europa, de 29% dos casos. A maior utilização de reperfusão mecânica observada nesse estudo justifica-se por estar em um centro de saúde menor, com menor número de pacientes, havendo assim melhor acesso à hemodinâmica, além de maior disponibilidade de profissionais para uma assistência mais próxima ao paciente, resultando em índices elevados de sucesso terapêutico nos procedimentos realizados (94,3%). O uso de trombolítico foi em menor proporção quando comparado aos resultados encontrados por autores regionais (58,3%)<sup>22</sup> e nacionais (19,5%)<sup>24</sup>.

A mortalidade geral no presente estudo foi semelhante à encontrada por Santos e col.<sup>21</sup> (4,8%). Entre os pacientes com IAM com SST a mortalidade foi inferior a encontrada por outros autores (17,5%)<sup>22</sup> e 20,6%)<sup>24</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* 2004;9(4):897-908.
- Carmo EH, Barreto ML, Silva JR, et al. Mudanças nos padrões de morbimortalidade da população brasileira: os desafios para um novo século. *Epidemiol Serv Saúde* 2003;12(2):63-75.
- Datasus. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em 02/05/2008.
- Cosentino MB, Coutinho MSA, Nedel FB. Fatores de risco para síndrome coronariana aguda em Tubarão, SC – estudo caso-controle. *Arq Catar de Med* 2007;36(2):41-9.
- Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23(15):1177-89.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(7):1366-74.
- Stefanini E, Ramos RF. Infarto agudo do miocárdio com supradesnive-
- lamento do segmento ST. Tratado de Cardiologia SOCESP. São Paulo: Editora Manole; 2005.
- Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. AFIRMAR Study Investigators. *Am Heart J* 2003;146(2):331-8.
- Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004;164(13):1457-63.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *INTERHEART Study Investigators. Lancet* 2004;364(9438):937-52.
- Avezum A, Piegas LS, Pereira JC. Risk factors associated with acute myocardial infarction in the São Paulo metropolitan region: a developed region in a developing country. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(3):206-13.
- Salomaa V, Niemelä M, Miettinen H, et al. Relationship of socioeconomic status to the incidence and prehospital, 28-day, and 1-year mortality rates of acute coronary events in the FINMONICA myocardial infarction register study. *Circulation* 2000;25;101(16):1913-8.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events (GRACE). *Arch Intern Med* 2003;163(19):2345-53.
- Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for the heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of KILLIP classification. *JAMA* 2003;290(16):2174-81.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284(7):835-42.
- Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90(4):358-63.
- Reis AF, Salis LHA, Ribeiro JL, et al. Síndrome coronariana aguda: morbimortalidade e prática clínica em pacientes do município de Niterói (RJ). *Rev SOCERJ* 2007;20(5):360-71.
- Duarte Eda R, Pellanda LC, Portal VL. Inflammatory, lipid, and metabolic profile in acute ischemic syndrome: correlation with hospital and posthospital events. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(2):122-9.
- Zornoff LA, Paiva SA, Assalin VM, et al. Clinical profile, predictors of mortality, and treatment of patients after myocardial infarction, in an academic medical center hospital. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(4):396-405.
- dos Santos ES, Minuzzo L, Pereira MP, et al. Acute coronary syndrome registry at a cardiology emergency Center. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(5):597-602
- Pereira JP, Castro CM, Machado MC, et al. Fatores associados à mortalidade do infarto agudo do miocárdio em uma unidade intensiva no sul do Brasil. *Arq Catar de Med* 2007;36(4):42-48.
- Oliveira KCS, Zanetti ML. Fatores de risco em pacientes com infarto agudo do miocárdio em hospital privado. *Revista Virtual da SOCESP* 2005;1(Suppl 15). Disponível em [http://www.soces.org.br/revistasocespedicoes/volume15/v15\\_n01\\_tx14c.asp?posicao=completo&v=&n=](http://www.soces.org.br/revistasocespedicoes/volume15/v15_n01_tx14c.asp?posicao=completo&v=&n=)
- Escosteguy CC, Portela MC, Medronho Rde A, et al. Acute myocardial infarction: clinical and epidemiological profile and factors associated with in-hospital death in the municipality of Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol* 2003;80(6):593-9.
- Carruthers KF, Dabbous OH, Flather MD, et al. Contemporary management of acute coronary syndromes: does the practice match the evidence? The global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2005;91(3):290-8.

# Diabetes e suas comorbidades no Programa de Saúde da Família Vila Davi em Bragança Paulista, SP\*

## *Diabetes and its comorbidities in Vila Davi Family Health Program, Bragança Paulista, SP*

Carolina de Toledo Lima<sup>1</sup>, Danilo Toshio Kanno<sup>1</sup>, Marcus Cezar Recco Gonsalles<sup>1</sup>, Débora Magrini Baratella Assis<sup>2,3</sup>, Estela Márcia Flores Giancesella<sup>4,5</sup>

\*Recebido do Curso de Medicina da Universidade São Francisco (USF); Secretaria Municipal de Saúde de Bragança Paulista; Unidade do Programa de Saúde da Família (PSF) Vila Davi, Bragança Paulista, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A importância deste estudo se deve ao fato da escassez em relação aos valores percentuais de prevalência das comorbidades do diabetes na literatura nacional. Desta forma, o objetivo foi caracterizar os pacientes diabéticos cadastrados e identificar suas comorbidades, visando comparar os dados com a realidade estadual e nacional.

**MÉTODO:** Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, obtido através dos prontuários de 69 pacientes diabéticos cadastrados no Programa Hiperdia na Área 11 do Programa de Saúde da Família da Vila Davi no município de Bragança Paulista.

**RESULTADOS:** Os dados obtidos dos 69 prontuários avaliados apontaram 75% dos pacientes eram do sexo feminino, 71% com idade igual ou superior a 46 anos, 30% apresentaram sobrepeso ou obesidade. As comorbidades identificadas foram 13% de pacientes com retinopatia, 10% com pé diabético e 11,5% com nefropatia.

**CONCLUSÃO:** Os dados obtidos condizem com os dados da literatura estadual e nacional quanto às incidências das comorbidades relacionadas ao diabetes. O estudo permitiu identificar deficiências nas informações disponíveis nos prontuários dos pacientes diabéticos.

**Descritores:** Comorbidades, Diabetes, Hiperdia.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The survey's importance is due to the lack of percentage values in prevalence of the diabetes comorbidities in national data. Therefore the objective of this study is to characterize the diabetic patients registered to identify their comorbidities to compare with state and national reality data.

**METHOD:** Study epidemiological research of the type descriptive about 69 diabetic's patient records registered in Hiperdia Program of the 11<sup>th</sup> Area at Vila Davi Family Health Program in Bragança Paulista city.

**RESULTS:** The data provided from the 69 patient records showed: 75% of the patients were women, 71% were 46 years or older, 30% presented overweight or obesity. The comorbidities in the patient records were: retinopathy in 13%, diabetic feet in 10% and nephropathy in 11.5%.

**CONCLUSION:** The data obtained from the survey match the state and national data when compared to the occurrence of diabetes comorbidities. The study identified deficiencies in the data available of diabetic's patient records of the Hiperdia Program.

**Keywords:** Comorbidities, Diabetes, Hiperdia.

### INTRODUÇÃO

Há grande relevância quanto à incidência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no mundo. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que estas são causadoras de 58,5% de todas as mortes<sup>1</sup>. No Brasil, as doenças cardiovasculares e neoplasias respondem por cerca de metade de todas as mortes com causa conhecida<sup>2</sup>, sendo que a proporção de mortes provocadas por DCNT chegou a triplicar entre as décadas de 1930 e 1990<sup>3</sup>. O aumento da incidência destas doenças tem sido relacionado às mudanças no estilo de vida e no meio ambiente trazidas pela industrialização, que levariam à obesidade, sedentarismo e ao consumo de uma dieta rica em calorias e em gorduras<sup>4,5</sup>.

Estudos apontam que a distribuição destas doenças e seus fatores de risco são decorrentes de uma realidade socialmente determinada<sup>6-8</sup>. Para um planejamento eficaz e avaliação de programas de intervenção é fundamental conhecer a magnitude destas doenças, sua prevalência e distribuição<sup>9</sup>.

Entre as principais DCNT encontram-se doenças cardiovasculares, respiratórias, diabetes e neoplasias, sendo que essas doenças

1. Graduando (5º Ano) da Universidade São Francisco (USF). Bragança Paulista, SP, Brasil

2. Professora Assistente da Disciplina Prática Médica e Sociedade do Curso de Medicina da USF. Bragança Paulista, SP, Brasil

3. Enfermeira Especialista em Saúde Pública. Bragança Paulista, SP, Brasil

4. Professora Adjunta Mestre da Disciplina Prática Médica e Sociedade do Curso de Medicina da USF. Bragança Paulista, SP, Brasil

5. Médica Especialista em Medicina Preventiva e Social e Mestre em Saúde Pública. Bragança Paulista, SP, Brasil

Apresentado em 02 de março de 2010

Aceito para publicação em 01 de julho de 2010

Endereço para correspondência:

Dra. Estela Márcia Flores Giancesella

Av. Marcus Vinicius Valle 588

Lagos de Santa Helena

12916-420 Bragança Paulista, SP.

E-mail: estela.giancesella@saofrancisco.edu.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

têm em comum diversos fatores de risco, entre eles aumento de peso, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, baixo consumo de frutas e hortaliças e inatividade física<sup>5</sup>. No Brasil estes fatores de risco constam em uma lista de nove que mais causaram mortes e doenças na população geral<sup>1</sup>.

Entre as DCNT, uma que merece grande destaque é o diabetes. A sua prevalência estimada para todas as faixas etárias no ano de 2000 era em torno de 2,8% da população mundial, com 171 milhões de casos, com previsão de atingir 4,4% em 2030, com 366 milhões de casos. O impacto do envelhecimento populacional mundial, no diabetes ocorre pelo aumento de sua prevalência em pessoas acima de 65 anos<sup>10</sup>. A sua incidência é maior no sexo masculino, porém há mais mulheres com diabetes do que homens, devido à maior sobrevida feminina.

No Brasil, no final da década de 1980, estudo multicêntrico envolvendo indivíduos com idade entre 30 e 69 anos, residentes em região urbana de nove capitais, observou que a prevalência do diabetes era de 7,6%, não apresentando diferenças entre os sexos, sendo nas cidades de São Paulo e Porto Alegre as maiores taxas<sup>11</sup>. Estudo recente realizado na cidade de Ribeirão Preto/SP, observou que a prevalência do diabetes foi de 12%<sup>12</sup>.

O diabetes *mellitus* (DM) faz parte de um grupo de doenças metabólicas caracterizadas pela hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, em sua ação ou em ambas. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada às lesões crônicas, disfunção e falência de diversos órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos<sup>13</sup>. Muitos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para a causa do diabetes, incluindo o aumento de ácidos graxos não esterificados, citocinas inflamatórias, adipocinas, dentre outros. Além disso, existe um forte componente genético, porém somente alguns genes puderam ser identificados até o momento<sup>14</sup>.

Dentre os tipos de diabetes encontra-se o DM tipo 1, que é decorrente da destruição das células beta pancreáticas levando à deficiência absoluta de insulina e que atinge 5% a 10% do total de casos. O DM tipo 2, mais comum, atinge 90% a 95% dos casos, nos quais ocorre a resistência periférica à insulina com sua deficiência relativa. Outros tipos específicos de diabetes incluem deficiências genéticas de célula beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, diabetes medicamentosa, por infecções, além do DM gestacional, presente em 1% a 14% das gestações<sup>12</sup>.

Quanto aos seus custos, estima-se que, no mundo, sejam gastos de 1,5% a 2,5% dos orçamentos nacionais com pacientes diabéticos, sendo 2 a 3 vezes maior quando comparados a indivíduos não diabéticos. As complicações do DM podem ser divididas em macroangiopáticas, decorrentes do comprometimento aterosclerótico na doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular (DCV), doença vascular periférica e microangiopáticas como retinopatias, nefropatias e neuropatias<sup>6,15</sup>.

O Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes *Mellitus* (Hiperdia), criado pelo Ministério da Saúde entre 2001 e 2003, estabelece diretrizes e metas para o Sistema Único de Saúde (SUS) com o propósito de reduzir a morbimortalidade associada ao DM e à hipertensão arterial (HA)<sup>17</sup>.

Através do vínculo entre os pacientes e as unidades de atenção básicas à saúde, faz-se o cadastro dos pacientes, o tratamento e o acompanhamento dos casos. O Hiperdia conta com diversas ações direcio-

nadas ao DM e a HA, dentre elas: capacitação dos profissionais que atuam na rede básica do SUS, campanha para rastreamento, confirmação diagnóstica, terapêutica e cadastramento dos pacientes<sup>17,18</sup>. É grande a relevância do estudo da prevalência das comorbidades relacionadas ao DM, doença de alta prevalência e que demanda grande custo social e econômico. Ainda são escassas as informações sobre os índices das comorbidades nos diabéticos do programa Hiperdia, bem como as estimativas reais de cada uma delas. O objetivo deste estudo foi identificar os pacientes cadastrados no programa Hiperdia, traçando um perfil e identificando as comorbidades do diabetes nestes pacientes.

## MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco (USF), Campus Bragança Paulista (Processo nº 2701.0.000.142-08), obedecendo à Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde, realizou-se este estudo epidemiológico descritivo dos prontuários dos 69 pacientes diabéticos cadastrados no Hiperdia na Área 11 da Unidade do Programa de Saúde da Família da Vila Davi, na cidade de Bragança Paulista, no primeiro semestre de 2008.

## RESULTADOS

Os resultados obtidos dos 69 prontuários avaliados foram 75% pacientes do sexo feminino e 25% do sexo masculino.

Dentre as comorbidades identificadas, 30% dos pacientes diabéticos apresentaram obesidade ou sobrepeso. Além disso, 13% dos pacientes apresentaram retinopatia diabética, 10% apresentaram pé diabético e 11,5% sofriam algum grau de nefropatia diabética, evoluindo com doença renal crônica.

Em relação à idade dos pacientes no Estado de São Paulo<sup>19</sup>, 0,58% dos diabéticos possuíam até 15 anos, 2,05% de 16 a 30 anos, 10,43% de 31 a 45 anos, 37,81% de 46 a 60 anos, e a grande maioria, 49,13% mais de 60 anos.

Já no presente estudo encontrou-se 2% da população diabética entre zero e 15 anos, 3% entre 16 e 30 anos, 17% entre 31 e 45 anos e uma aproximação nos percentuais das faixas de 45 a 60 anos e de mais de 60 anos, com 35% e 36% respectivamente (Gráfico 1). Em 7% dos prontuários não foi encontrado registro da idade dos pacientes.

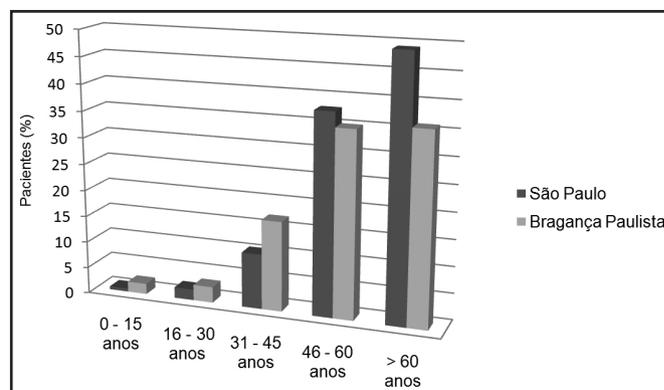


Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes diabéticos cadastrados por faixa etária, no Programa Hiperdia no Estado de São Paulo

No presente estudo, 13% dos pacientes (9 casos) apresentaram retinopatia, 12% (8 casos) apresentaram nefropatia, e 10% (7 casos) apresentaram pé diabético, como resultado da neuropatia diabética e dos problemas microvasculares decorrentes desta doença (Gráfico 2).

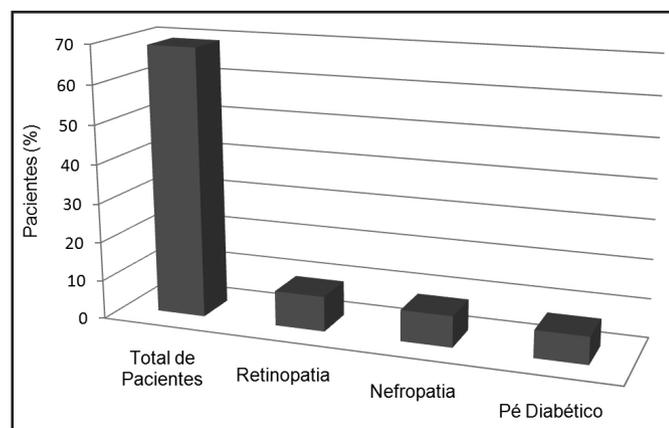


Gráfico 2 – Porcentagem da incidência das comorbidades do diabetes nos pacientes cadastrados no Programa Hiperdia em Bragança Paulista

## DISCUSSÃO

Estudo americano realizado em 2004 encontrou globalmente uma incidência similar em homens e mulheres, sendo que em idades mais avançadas houve predomínio de mulheres<sup>10</sup>. No Estado de São Paulo, no período de 1999 a 2008, foram descritos 397.145 novos diabéticos inscritos no programa Hiperdia, sendo 35,58% homens e 64,42% mulheres. No município de Bragança Paulista, do início da implantação do Hiperdia, em 2001, até 2008, foram registrados 2.242 novos casos de diabéticos, sendo 35,55% homens e 64,45% mulheres. No presente levantamento (2008) encontrou-se um total de 69 pacientes inscritos, sendo que a grande maioria (75%) era do sexo feminino. Há, portanto, um excesso de mulheres portadoras de diabetes na região pesquisada em relação aos dados apresentados pelo banco estadual e municipal de dados do programa Hiperdia.

Morais e col.<sup>20</sup> encontraram 32% dos indivíduos portadores de diabetes com idade entre 51 e 60 anos, e um predomínio de diabéticos acima de 70 anos (36%), sendo que cerca de 90% dos investigados estavam na faixa etária acima dos 40 anos, corroborando com os dados do presente estudo.

Durante a presente pesquisa identificou-se problemas no preenchimento da idade ou data de nascimento do paciente diabético, que não constavam em cinco prontuários (7%).

A porcentagem de sobrepeso e de obesidade entre os inscritos no Hiperdia é 41,91% da população nacional<sup>19</sup>. Na presente análise encontrou-se menor incidência entre os pacientes cadastrados (30%), num total de 20 pacientes com sobrepeso/obesidade. Um estudo realizado por Kühn e Araujo<sup>21</sup>, encontrou que apenas 32% dos pacientes diabéticos apresentavam índice de massa corpórea normal, 32% estavam na faixa de sobrepeso e a maioria, 36%, com obesidade.

Quanto à incidência de complicações no âmbito nacional, 7,51% apresentaram complicações como pé diabético, amputação, doença renal e fundo de olho alterado. Estudo realizado pela OMS

em 1997 demonstrou que, após 15 anos de doença, 2% dos indivíduos acometidos apresentaram cegueira, sendo 10% destes com deficiência visual grave e 30% a 40% com algum grau de retinopatia. Dentre outras complicações, 10% a 20% apresentavam nefropatia, 20% a 35% neuropatia e 10% a 25% doenças cardiovasculares<sup>17</sup>.

Há maior incidência de retinopatia como complicação do DM na área estudada quando comparada ao âmbito nacional. Isto pode ser decorrente da deficiência no diagnóstico precoce ou no seu tratamento, bem como do baixo nível de diagnóstico destas complicações em algumas regiões de nosso país. Já quando comparado aos dados da OMS, houve menor prevalência de complicações do DM na área estudada.

## CONCLUSÃO

O DM é uma doença crônica de grande impacto socioeconômico atualmente. Estima-se que, em 2000, 2,8% da população mundial era acometido por essa doença, cuja evolução resultou em inúmeras comorbidades como microangiopatias, doenças cardiovasculares e acometimentos neuronais. Por isso, foi instituído no SUS brasileiro o programa Hiperdia visando o cadastramento, tratamento e acompanhamento dos pacientes.

Os dados obtidos neste estudo são locais e referentes a apenas um PSE, e provavelmente por esse motivo apresentam algumas diferenças em relação aos dados estaduais ou nacionais, porém são condizentes tanto com os dados da literatura nacional, quanto com as análises estatísticas do programa Hiperdia ao apontar a alta prevalência do DM e alta incidência de comorbidades. Além disso, o estudo permitiu identificar uma deficiência nas informações disponíveis nos prontuários dos pacientes acompanhados pelo programa Hiperdia da unidade pesquisada, o que pode ainda influir na comparação entre os dados da literatura e os obtidos na pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [WHO]. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva; 2002.
2. Centro Nacional de Epidemiologia [CENEPI]. Proposta para implantar o monitoramento de doenças não transmissíveis, de seus fatores de riscos e de outros agravos à saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde/ Fundação Nacional de Saúde; 2001. [Documento Base].
3. Barreto ML, Carmo EI. Tendências recentes das doenças crônicas no Brasil. In: Lessa I, (editor). O adulto brasileiro e as doenças da modernidade: epidemiologia das doenças crônicas não-transmissíveis. São Paulo: Hucitec; 1998. p. 15-27.
4. Narayan KM, Gregg EW, Fagot-Campagna A, et al. Diabetes—a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50(Suppl 2):S77-84.
5. World Health Organization [WHO]. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva; 2003.
6. Breilh JP. Epidemiologia: economia, medicina y politica. Santo Domingo: SESPAS; 1980.
7. Breilh JP. Clase social y desigualdad ante la muerte en Quito. In: Breilh JP, (editor). Ciudad y muerte infantil. Quito: CEAS; 1983. p. 83-124.
8. Breilh JP, Granda E. Investigación da saúde na sociedade: guia pedagógico sobre um novo enfoque no método epidemiológico. São Paulo, Instituto de Saúde/ABRASCO; 1986.

9. Rego RA, Berardo FA, Rodrigues SS, et al. Risk factors for chronic non-communicable diseases: a domiciliary survey in the municipality of São Paulo, SP (Brazil). Methodology and preliminary results. *Rev Saude Publica* 1990;24(4):277-85.
10. 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.
11. Torquato MT, Montenegro Júnior RM, Viana LA, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med J* 2003;121(6):224-30.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31(1):S55-60.
13. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 year. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 1992;15(11):1509-16.
14. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365(9467):1333-46.
15. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, et al. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50(3):263-7.
16. Triches C, Schaan BD, Gross JL, et al. Macrovascular diabetic complications: clinical characteristics, diagnosis and management. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(6):699-708.
17. Toscano CM. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. *Ciênc Saúde Coletiva* 2009;23(4):885-95.
18. Ferreira CL, Ferreira MG. Epidemiological characteristics of diabetic patients within the public health system--an analysis of the HiperDia system. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(1):80-6.
19. HiperDia. Disponível em: <<http://www.hiperdia.gov.br>>. Acesso em: 10/5/2008.
20. Moraes GFC, Soares MJGO, Costa MML, et al. O diabético diante do tratamento, fatores de risco e complicações crônicas. *Rev Enferm UERJ* 2009;17(2):240-5.
21. Kühn MC, Araujo BV. Caracterização de pacientes diabéticas atendidas no programa HiperDia do município de Giruá/RS. *Rev Bras Far* 2008;89(2):91-4.

# Associação da hipertensão arterial com polimorfismo da enzima conversora da angiotensina em indivíduos idosos\*

## Association of hypertension with polymorphism of angiotensin converting enzyme in elderly persons

Bruno Vinícius Pimenta de Almada<sup>1</sup>, Valciméria Braun<sup>2</sup>, Bernardo Azoury Nassur<sup>2</sup>, Tassianne de Souza Ferreira<sup>2</sup>, Flávia de Paula<sup>3</sup>, Renato Lírio Morelato<sup>4</sup>

\*Recebido da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), Serviço de Geriatria. Vitória, ES.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A hipertensão arterial (HA), considerada como principal fator de risco cardiovascular em indivíduos idosos é influenciado por fatores ambientais e genéticos. Estima-se que o fator genético exerça uma influência de 30% a 40% neste fenótipo<sup>1</sup>. O objetivo deste estudo foi avaliar a participação do polimorfismo da enzima conversora da angiotensina (ECA) na HA em idosos atendidos em um serviço de geriatria.

**MÉTODO:** Estudo observacional do tipo transversal em que foram avaliados 241 indivíduos atendidos no Serviço de Geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), Vitória, ES. A determinação dos genótipos da ECA através da identificação dos alelos D e I foram baseadas na ampliação por PCR dos fragmentos do *intron* 16 do gene da ECA com visualização por eletroforese. Empregaram-se os testes Qui-quadrado e o *t* de Student para amostras independentes para análise dos dados.

Foram considerados significantes valores inferiores a 0,05.

**RESULTADOS:** Amostra composta por 241 indivíduos com média de idade de  $78 \pm 8$  anos, 74,7% (180) hipertensos, 17,4% (42) diabéticos, 73,4% (176) do sexo feminino. Em relação à distribuição pelo polimorfismo da ECA observaram-se os seguintes genótipos: 20,33% (49) D/D; 68,41% (161) D/I e 12,86% (31) I/I. Os indivíduos apresentaram as seguintes distribuições: normotensos/hipertensos: 30,6% (15)/69,4% (34) D/D, 25,5% (41)/74,5% (120) D/I e 16,5% (5)/83,9% (26) I/I. (Qui-quadrado = 2,133; *p* = 0,34).

**CONCLUSÃO:** Não foram encontradas associação entre o polimorfismo da ECA com HA na população estudada, possivelmente por menor participação do sistema renina-angiotensina na fisiopatogenia da hipertensão arterial nesta faixa etária.

**Descritores:** Hipertensão arterial, Idosos, Polimorfismo da enzima conversora da angiotensina.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Arterial hypertension (AH) is major risk factor for cardiovascular disease in older adults is influenced by environmental factors and genetic factors. It is estimated that genetic factors exert an influence of 30% to 40% in phenotype<sup>1</sup>. The aim of this study was to evaluate the contribution of the polymorphism of angiotensin converting enzyme (ACE) on hypertension in elderly patients in a geriatric unit.

**METHOD:** An observational cross-sectional. We evaluated 241 subjects treated in the geriatric unit of Geriatric Service do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), Vitória, ES. The determination of ACE genotypes by identifying the alleles D and I were based on the extension of PCR fragments of *intron* 16 of the ACE gene with visualization by electrophoresis. We use the Chi-square and Student *t* tests for independent samples for data analysis. The significance level below 0.05.

**RESULTS:** A sample of 241 individuals with  $78 \pm 8$  years old, 74.7% (180) were hypertensive, 17.4% (42) diabetes, 73.4% (176) female. Regarding the distribution of the polymorphism of ACE genotypes observed the following: 20.33% (49) D/D, 68.41% (161) D/I and 12.86% (31) I/I. Subjects had the following distribution normotensive/hypertensive: 30.6% (15)/69.4% (34) D/D, 25.5% (41)/74.5% (120) D/I and 16.5% (5)/83.9% (26) I/I (Chi-square = 2.133, *p* = 0.34).

**CONCLUSION:** We found no association between the ACE polymorphism with AH in a sample of elderly individuals, likely

1. Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), pesquisador do Laboratório de Estudos de Genes de Desenvolvimento. Departamento de Genética e Biologia Evolutiva. Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

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

3. Doutorado em Biologia/Genética pela Universidade de São Paulo (2004). Professora adjunta da Universidade Federal do Espírito Santo. Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM), Departamento de Ciências Biológicas, Centro de Ciências Humanas e Naturais, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vitória, ES, Brasil

4. Professor Adjunto Doutor de Medicina da Escola superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM); Coordenador da LAGGES. Responsável pelo Serviço de Geriatria do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), Vitória, ES, Brasil

Apresentado em 02 de março de 2010

Aceito para publicação em 22 de julho de 2010

Conflito de interesses: Não. Financiamento: Fundação de Apoio a Ciência e Tecnologia (FACITEC).

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

due to lower participation of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of hypertension in this age group.

**Keywords:** Arterial hypertension, Elderly, Polymorphism of the angiotensin converting enzyme.

## INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial (HA) é uma doença complexa caracterizada por fatores genéticos e ambientais. A enzima conversora da angiotensina (ECA), componente chave do sistema renina angiotensina (SRA), tem função na conversão da angiotensina I para II e a proteólise da bradicinina. A ECA é o componente essencial do controle da HA em humanos<sup>2</sup>. Inúmeros estudos com genes variantes do SRA foram conduzidos em HA essencial em populações diversas, alguns apresentaram associações positivas<sup>3,4</sup>; entretanto, a maioria deles com associações negativas<sup>5-10</sup>; todos publicados na década de 1990. Não existem na literatura estudos em pacientes idosos, pois nesta faixa etária o SRA exerce pouca influência na HA.

O objetivo deste estudo foi avaliar a participação do polimorfismo da enzima conversora da angiotensina (ECA)<sup>11</sup> na hipertensão arterial em idosos atendidos em um serviço de geriatria.

## MÉTODO

Após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) e esclarecimento dos seus objetivos, todos os participantes aceitaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Esclarecido (TCLE). Estudo observacional do tipo corte transversal, em que foram avaliados 241 indivíduos atendidos no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), no período de setembro 2007 a agosto 2008. A determinação do genótipo de ECA através da identificação dos alelos D e I basearam-se na ampliação por PCR dos fragmentos do *intron* 16 do gene da ECA com visualização por eletroforese em gel de poliacrilamida realizada no serviço de genética da Uni-

versidade Federal do Espírito Santo.

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório do HS-CMV, após jejum de 12 horas, foi colhido sangue por venopunção em tubo de ensaio de vidro com EDTA e heparina e centrifugado a 20° C. O diagnóstico de diabetes *mellitus* foi considerado após dois exames em ocasiões diferentes com glicemia de jejum  $\geq 126$  mg.dL. As aferições da pressão arterial foram feitas apenas pelos pesquisadores, após 10 minutos de repouso no período matinal (de 8 as 12 h) em paciente na posição sentada confortavelmente com o braço repousado sobre a mesa de consulta em esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. O manguito foi posicionado no antebraço na altura do coração, depois de verificado se o paciente tinha esvaziado a bexiga, não consumido alimentos, ingerido bebidas alcoólicas ou café, fumado cigarro ou exercícios físicos nos 30 minutos anteriores. Foram realizadas mais duas aferições para evitar a hipertensão de consultório, “hipertensão do jaleco branco”. A pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram o I<sup>o</sup> (aparecimento) e a V<sup>a</sup> fase (desaparecimento) de sons de Korotkoff, respectivamente. Foram considerados hipertensos os indivíduos com  $\geq 140$  mmHg de PAS e, ou  $\geq 90$  mmHg de PAD, ou em vigência de medicação anti-hipertensiva.

Empregou-se o teste Qui-quadrado para comparar os grupos de alelos distribuídos em grupos de hipertensos e normotensos e o teste *t* de Student para amostras independentes para analisar as variáveis contínuas nos grupos de polimorfismo. Foram considerados significantes valores inferiores a 0,05.

## RESULTADOS

Amostra composta 241 indivíduos com média de idade de  $78 \pm 8$  anos, 74,7% (180) hipertensos, 17,4% (42) diabéticos, 73,4% (176) do sexo feminino. Em relação ao polimorfismo da ECA, representados pelos genes D/D, I/D ou I/I (Tabela 1). Para comparar os grupos de genótipos em relação à distribuição dos normotensos (NT) em relação aos hipertensos (HT), empregou-se estatística não paramétrica (Tabela 2).

Tabela 1 – Distribuição do polimorfismo da enzima conversora de angiotensina (ECA) (variáveis contínuas)

Variáveis	Polimorfismo da ECA			p
	ECA D/D (49 indivíduos)	ECA I/D (161 indivíduos)	ECA I/I (31 indivíduos)	
Idade (anos)	78 $\pm$ 7	79 $\pm$ 8	79 $\pm$ 7	ns
Colesterol total (mg/dL)	208 $\pm$ 44	200 $\pm$ 44	191 $\pm$ 30	ns
HDL colesterol (mg/dL)	49 $\pm$ 12	49 $\pm$ 12	52 $\pm$ 12	ns
Triglicerídeos (mg/dL)	140 $\pm$ 78	137 $\pm$ 80	120 $\pm$ 70	ns
PAS (mmHg)	134 $\pm$ 14	136 $\pm$ 17	136 $\pm$ 13	ns
PAD (mmHg)	80 $\pm$ 3	81 $\pm$ 10	83 $\pm$ 6	ns

Teste *t* de Student para amostras independentes. PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; p = significância do teste; ns = não significante.

Tabela 2 – Relação dos normotensos *versus* hipertensos dos genótipos do polimorfismo da enzima conversora de angiotensina (ECA)

	Polimorfismo da ECA			p
	ECA D/D	ECA I/D	ECA I/I	
Relação NT	15 (30,6%)	41 (25,5%)	5 (16,1%)	$\chi^2 = 2,133$
Relação HT	34 (69,4%)	120 (74,5%)	26 (83,9%)	$p = 0,34$
Total	49 (20,33%)	161 (68,41%)	31 (12,86%)	241 (100%)

Teste  $\chi^2$  = teste Qui-quadrado; NT = normotensos; HT = hipertensos; p = significância do teste.

## DISCUSSÃO

Na presente amostra observou-se alta prevalência de hipertensão arterial em idosos; apesar do genótipo ECA I/I apresentar porcentagem maior de hipertensos em relação aos outros grupos, não apresentou significância estatística, ou seja, não se encontraram associação entre o polimorfismo de ECA com hipertensão arterial no grupo de idosos estudado.

A maioria dos estudos é discordante em relação à associação entre o polimorfismo da ECA (alelos D e I) e a hipertensão arterial, alguns se encontram presentes<sup>12-14</sup> outros não<sup>15,16</sup> nas diversas etnias estudadas; entretanto a maioria dos estudos foi realizada em grupos de indivíduos mais jovens. O único estudo com idosos foi publicado em 1994 por Morris, Zee e Schrader<sup>17</sup>, que não encontrou associação entre as variáveis nesta faixa etária.

A frequência de cada genótipo na presente amostra foi de 19,4% (D/D), 68,1% (D/I) e 12,1% (I/I). Em outros estudos, outras etnias apresentaram-se distribuídos de maneira diferente<sup>18-20</sup>. Em 2004, Inacio, Goulart Filho e Vieira<sup>21</sup> estudou 210 indivíduos nas diversas regiões do Brasil e encontrou um predomínio do genótipo D/I, e distribuição semelhante ao presente estudo; entretanto, numa amostra pequena em cada região.

## CONCLUSÃO

Não foram encontradas associação entre os genes do polimorfismo da ECA com hipertensão arterial; talvez pela menor participação do sistema renina-angiotensina na fisiopatogenia da hipertensão arterial nesta faixa etária.

## REFERÊNCIAS

1. Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, (editors). Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven Press; 1990. p. 81-100.
2. Hubert C, Houot AM, Corvol P, et al. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem* 1991;266(23):15377-83.
3. Duru K, Farrow S, Wang JM, et al. Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in African-Americans with hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7(8):759-62.
4. Barley J, Blackwood A, Miller M, et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro- Caribbean peoples. *J Hum Hypertens* 1996;10(1):31-5.
5. Harrap SB, Davidson HR, Connor JM, et al. The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. *Hypertension* 1993;21(4):455-60.
6. Schmidt S, van Hooft IM, Grobbee DE, et al. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring Study. *J Hypertens* 1993;11(4):345-8.
7. Morris BJ, Zee RY, Schrader AP. Different frequencies of angiotensin-converting enzyme genotypes in older hypertensive individuals. *J Clin Invest* 1994;94(3):1085-9.
8. Johnson AG, Simons LA, Friedlander Y, et al. I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene does not predict isolated systolic or systolic-diastolic hypertension in the elderly. *J Hum Hypertens* 1996;10(3):167-9.
9. Vassilikioti S, Doumas M, Douma S, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is not related to essential hypertension in a Greek population. *Am J Hypertens* 1996;9(7):700-2.
10. Borecki IB, Province MA, Ludwig EH, et al. Associations of candidate loci angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme with severe hypertension: The NHLBI Family Heart Study. *Ann Epidemiol* 1997;7(1):13-21.
11. Rigat B, Hubert C, Corvol P, et al. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992;20(6):1433.
12. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;97(19):1766-72.
13. Zaman MM, Yoshiike N, Date C, et al. Angiotensin converting enzyme genetic polymorphism is not associated with hypertension in a cross-sectional sample of a Japanese population: the Shibata Study. *J Hypertens* 2001;19(1):47-53.
14. Sakuma T, Hirata RD, Hirata MH. Five polymorphisms in gene candidates for cardiovascular disease in Afro-Brazilian individuals. *J Clin Lab Anal* 2004;18(6):309-16.
15. Sagnella GA, Rothwell MJ, Onipinla AK, et al. A population study of ethnic variations in the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism: relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism. *J Hypertens* 1999;17(5):657-64.
16. Henderson SO, Haiman CA, Mack W. Multiple Polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system (ACE, CYP11B2, AGTR1) and their contribution to hypertension in African Americans and Latinos in the multiethnic cohort. *Am J Med Sci* 2004;328(5):266-73.
17. Morris BJ, Zee RY, Schrader AP. Different frequencies of angiotensin-converting enzyme genotypes in older hypertensive Individuals. *J. Clin Invest* 1994;94(3):1085-9.
18. Kamdar S, Daniel H, Fogarty P, et al. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism in Vincentian African Caribbeans with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1994;8(8):611.
19. Forrester T, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, et al. The angiotensin converting enzyme and blood pressure in Jamaicans. *Am J Hypertens* 1997;10(5 Pt 1):519-24.
20. Poch E, de La Sierra A, González-Núñez D, et al. Genetic polymorphisms of the rennin-angiotensin system and essential hypertension. *Med Clin* 2002;118(15):575-9.
21. Inacio J, Goulart Filho LG, Vieira GS. Frequências genotípicas e alélicas do gene do polimorfismo da ECA I/D na população brasileira. *Biosci J* 2004;20(1):47-51.

# Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase atendidos em Centro de Saúde em São Luís, MA\*

## *Epidemiological profile of leprosy patients treated at health Center in São Luís, MA*

Híviena Maria Nogueira Lima<sup>1</sup>, Naime Sauaia<sup>2</sup>, Vanja Raposo Lima da Costa<sup>2</sup>, Guilherme Tude Coelho Neto<sup>3</sup>, Patrícia de Maria Silva Figueiredo<sup>4</sup>

\*Recebido do Departamento de Enfermagem do Centro Universitário do Maranhão (UNICEUMA), São Luís, MA.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O estado do Maranhão é classificado em relação à prevalência de hanseníase como o 2º do Brasil com maior prevalência da doença. O objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes atendidos em centro de saúde de referência.

**MÉTODO:** Realizou-se estudo retrospectivo e descritivo, em que foram revisados os prontuários de 183 pacientes, atendidos no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008, analisando-se os seguintes parâmetros: idade, sexo, classificação operacional, forma clínica, grau de incapacidade e motivo de saída dos pacientes.

**RESULTADOS:** Entre os prontuários analisados não houve diferença significativa entre homens e mulheres, com 51% e 49%, respectivamente. A idade média dos pacientes afetados foi prevalente nos pacientes entre 16 e 30 anos com 35,5%. A maioria dos pacientes (78%) teve classificação operacional multibacilar com a forma clínica dimorfa predominante. A problemática da hanseníase não se limita apenas ao grande número de casos, deve ser considerado também o seu alto potencial incapacitante. Essas incapacidades têm sido responsáveis pelo estigma e discriminação dos pacientes. Neste estudo 33% dos pacientes apresentam grau I e 9% grau II de incapacidade. Entretanto, 68% tiveram êxito em seu tratamento chegando à cura.

**CONCLUSÃO:** Os resultados desta análise apontam que o serviço de hanseníase está realizando o diagnóstico predominantemente de maneira tardia, devido ao fato da maioria dos pacientes

ser diagnosticados na forma multibacilar, associada aos números elevados de casos com algum grau de incapacidade. O grau de incapacidade acentuado pode ser reflexo de uma procura tardia pelo serviço de saúde por parte do paciente.

**Descritores:** Hanseníase, Incapacidade, Perfil Epidemiológico

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The state of Maranhão located in Northern Brazil, is ranked second as for the prevalence of hanseniasis within that country. This study has as its main goal to epidemiologically profile the patients treated at a public hanseniasis specialty hospital in São Luís, MA, capital and largest city.

**METHOD:** In order to support this study, a retrospective-descriptive research was made, in which 183 patients' medical records were evaluated according to the parameters of age, sex, operational classification, clinical presentation, disability degree and reasons for dropping treatment.

**RESULTS:** There was no significant difference between men and women in the analyzed records (49% versus 51%, respectively). The most affected age span was that of 16-30 years old, being 35.5% of the charts analyzed. The majority of the patients (78%) were operationally classified multibacilar, and the dimorph clinical presentation was the most predominant one. When talking about hanseniasis, not only the number of cases must be taken into account, but also the high disability potential each case has. These disabilities are blamed responsible for the stigma and discrimination of the patients. In this study, 33% of the patients treated were reported disability stage I, and 9% were reported stage II; however, 68% of the patients were successfully cured.

**CONCLUSION:** This analysis results point that the public control service of hanseniasis dissemination is late diagnosing the cases, due to the facts that the majority of the patients were first diagnosed with multibacilar operational classification and the high rate of cases with some disability degree. Chances are that the higher the disability level is the later patients are being referred to the specialty healthcare center.

**Keywords:** Disability, Epidemiological profile, Hanseniasis.

### INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* (ML) descoberto e descrito por Gerhard H. A. Hansen em 1968, em Bergen, na Noruega<sup>1</sup>.

1. Aluna de Enfermagem do Centro Universitário do Maranhão (UNICEUMA), São Luís, MA, Brasil

2. Bioquímicas da Prefeitura Municipal de São Luís. São Luís, MA, Brasil

3. Enfermeiro, Mestrando em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). São Luís, MA, Brasil

4. Professora Doutora de Mestrado em Biologia Parasitária do Centro Universitário do Maranhão. São Luís, MA, Brasil

Apresentado em 05 de maio de 2010

Aceito para publicação em 26 de julho de 2010

Endereço para correspondência:

Dra. Patrícia de Maria Silva Figueiredo

Av. Josué Montello 01 – Renascença II

65075-120 São Luís, MA.

E-mail: figueiredo.patricia@gmail.com

A transmissão do ML se faz pelo contágio direto, embora haja a possibilidade de se processar por método indireto (objetos contaminados, vetores). Admite-se que a inoculação ocorra pela mucosa nasal e, ocasionalmente, pela pele (soluções de continuidade)<sup>2</sup>.

Um caso de hanseníase caracteriza-se pela existência de uma pessoa que apresenta uma ou mais das características: lesão de pele com alteração de sensibilidade, acometimento de nervo com espessamento neural e baciloscopia positiva. O diagnóstico é feito através do exame clínico (anamnese, avaliação dermatológica e neurológica); laboratorial (através da baciloscopia, onde se observa o ML diretamente nos esfregaços de raspados intradérmicos das lesões hanseníase ou de outros locais: lóbulos auriculares e/ou cotovelos)<sup>3</sup>.

O Ministério da Saúde (MS)<sup>4</sup> classifica a hanseníase para fins operacionais de tratamento quimioterápico em:

I Paucibacilares (PB): casos com até 5 lesões de pele:

- Tuberculoide (T);
- Indeterminado - Mitsuda positivo.

II Multibacilares (MB): casos com mais de 5 lesões de pele:

- Virchowiano (V);
- Dimorfo (D).

Por se tratar de uma doença de evolução crônica, quando diagnosticada tardiamente pode gerar uma série de transtornos graves para os portadores e seus familiares, como incapacidades das mãos, pés e olhos, decorrente do marcante comprometimento dos nervos periféricos. Inicialmente ocorrem alterações da sensibilidade térmica: hiperestesia, seguidas de hipoestesia e, após algum tempo, anestesia. A seguir, ocorre perda progressiva da sensibilidade dolorosa e por último, da tátil<sup>1</sup>.

O MS estabelece uma classificação para a determinação do grau de incapacidades causadas pela hanseníase, de acordo com as limitações apresentadas nos olhos, mãos e pés dos pacientes nos graus 0, 1, 2<sup>5</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a hanseníase como um problema de saúde pública, principalmente nos países cujas taxas de prevalência ultrapassam um caso por 10.000 habitantes<sup>6</sup>.

O número de novos casos relatados pela OMS em 1999 foi de 678.758, para uma prevalência de 1,25 por 100.000 pessoas. No entanto, nos 11 países endêmicos que se encontram no topo, com 92% dos casos relatados, observam-se taxas de detecção de 41,7 por 100.000 habitantes<sup>7</sup>.

Entre os 11 países considerados de maior endemicidade, a Índia ocupa o 1º lugar e o Brasil, o 2º lugar em números de casos detectados. No Brasil os dados de notificação de 1998, em relação à prevalência, classificam o Maranhão como o 2º estado e o 1º da região Nordeste, com 16,13 casos por 10.000 habitantes<sup>8</sup>, o que constitui a doença como um problema de saúde pública e que exige vigilância resolutiva.

A principal estratégia do MS é a integração das ações de diagnóstico e tratamento da doença na atenção básica. Isso significa que as equipes do Programa de Saúde da Família (PSF), Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e todas as unidades do Sistema Único de Saúde (SUS), passam a integrar a rede de atendimento ao paciente, facilitando o acesso universal ao diagnóstico e tratamento<sup>9</sup>.

No entanto, esse comprometimento do MS exige que a população seja informada sobre a doença, seus sinais e sintomas, diagnóstico, tratamento e cura, e que os pacientes e seus familiares sejam acompanhados individualmente durante todo o tratamento. Exigindo também profissionais de saúde capacitados em diversas áreas, para lidar com todos esses aspectos.

Neste sentido, para contribuir com ações de prevenção e controle da doença no município, o presente estudo teve como objetivo caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes atendidos em centro de saúde deste município.

## MÉTODOS

Após aprovação do Conselho Nacional de Ética do Centro Universitário do Maranhão (UNICEUMA), protocolo nº 00192/09, realizou-se este estudo descritivo, retrospectivo, com variáveis quantitativas, com pacientes portadores de hanseníase, atendidos no centro de saúde Dr. Genésio Rego no município de São Luis, MA.

A população do estudo foi composta por 183 pacientes, diagnosticados e cadastrados nos livros de registros do Programa de Controle da Hanseníase no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2008. As variáveis analisadas foram: faixa etária, sexo, classificação operacional da hanseníase, forma clínica detectada e motivo de saída do programa (alta).

O estudo obedeceu aos preceitos éticos da pesquisa em seres humanos, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética.

## RESULTADOS

Dos 183 prontuários analisados não houve diferença significativa entre homens e mulheres diagnosticados com hanseníase, com 51% (92) e 49% (91), respectivamente e aproximadamente 78% destes pacientes se caracterizaram como multibacilares (MB) como demonstrado no gráfico 1.

Foram avaliadas as seguintes faixas etárias: < 15 anos, 16 a 30, 31 a 45, 46 a 60 e > 60 anos (Gráfico 2). A faixa etária com maior prevalência de casos foi entre 16 e 30 anos, com 35,5% do total. As faixas etárias de 46 a 60 e de > 60 anos representaram 21,3% e 14,2%, respectivamente dos casos. Na faixa etária < 15 anos, a prevalência foi de 12,5% como demonstrado no gráfico 2.

A distribuição dos casos, segundo a forma clínica e o sexo, é apresentada no gráfico 3. As formas clínicas da hanseníase mais encontradas foram a dimorfa (D) e a virchowiana (V) com 58,5% e 19,6%, respectivamente, sendo estas mais frequentes em ambos os sexos. Entre os homens, a forma D representa 61,9% (57) e a virchowiana (V) 22,8% (21) dos casos (Gráfico 3). No sexo feminino, a forma mais frequente foi a D (54,9%), seguida pela tuberculoide (T) e V com 17,5% (16) e 16,4% (15) dos casos, respectivamente.

Na análise do grau de incapacidade durante o período do estudo (Gráfico 4), verificou-se que 50,3% dos pacientes era grau 0, ou seja, sem incapacidade. Em contrapartida 42,7% dos pacientes apresentaram algum grau de incapacidade, sendo 33,9% grau 1 e 8,8% grau 2. É digno de nota que 7% dos pacientes não foram

avaliados quanto à incapacidade no momento do diagnóstico (Gráfico 4).

No período de estudo 124 (67,7%) pacientes obtiveram alta por cura. A distribuição dos motivos de alta está apresentada no gráfico 5.

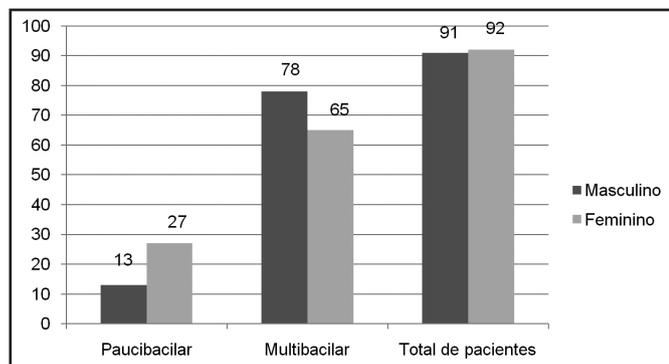


Gráfico 1 - Distribuição por sexo e classificação operacional dos pacientes diagnosticados com hanseníase

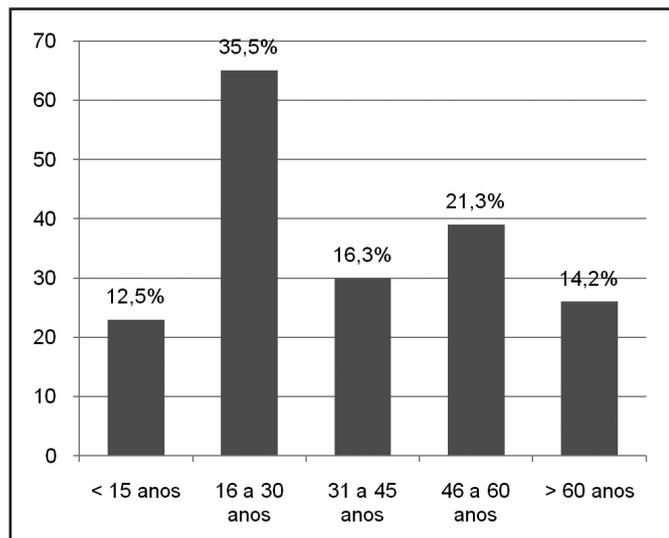


Gráfico 2 - Distribuição por faixas etárias dos pacientes diagnosticados com hanseníase.

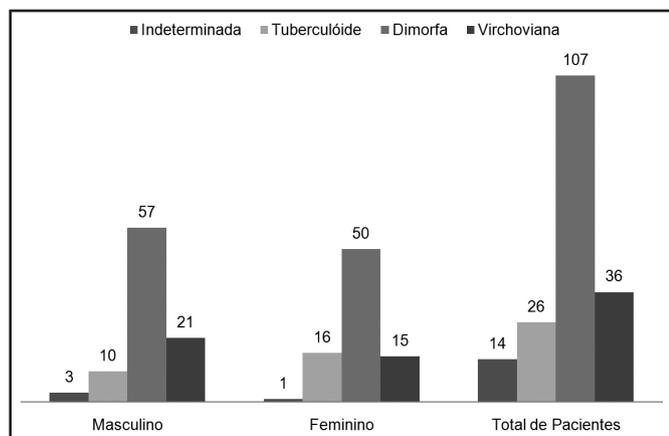


Gráfico 3 - Distribuição por forma clínica e sexo dos pacientes diagnosticados com hanseníase.

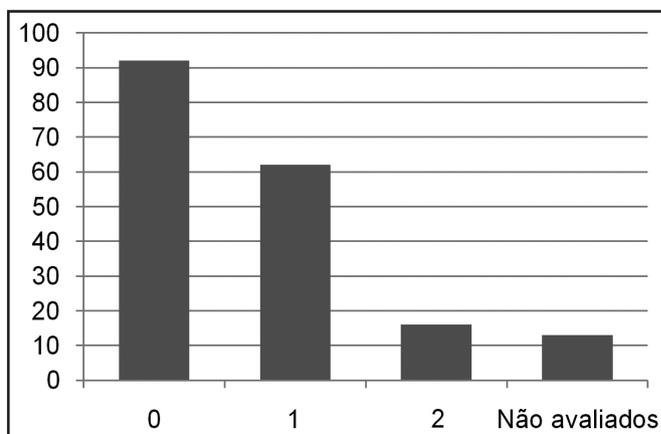


Gráfico 4 - Distribuição por grau de incapacidade dos pacientes diagnosticados com hanseníase

0 = sem incapacidade; 1 = algum grau de incapacidade; 2 = com incapacidade.

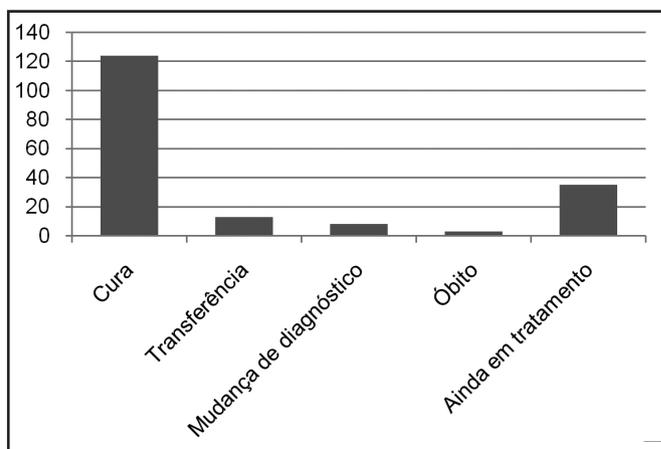


Gráfico 5 - Distribuição por motivo da alta dos pacientes diagnosticados com hanseníase.

## DISCUSSÃO

A hanseníase é mais frequente no sexo masculino e o risco de exposição é determinante dessa diferença<sup>8,10</sup>. Entretanto Bakker e col.<sup>11</sup> relataram o encontro de distribuição semelhante da doença entre os sexos, enquanto Lana e col.<sup>12</sup> informaram o encontro de 55,3% de casos entre as mulheres. Os casos MB são a principal fonte de transmissão da doença, pois apresentam elevada carga bacilar na derme e em mucosas e podem eliminar bacilos no meio exterior. Tais casos adquirem maior importância quando diagnosticados tardiamente, o que é confirmado pela literatura<sup>8,13,14</sup>. A ocorrência de predomínio da classificação operacional multibacilar leva a admitir que a estrutura atualmente mobilizada no combate à hanseníase esteja trabalhando de maneira estática, com uma demanda passiva de pacientes já antigos. A discordância na proporção de casos MB para PB neste estudo ( $p = 0,0222$ ) pode ser atribuída à diferente composição da população estudada, o que reforça a necessidade de estudos regionais e também analíticos, para definir o padrão e a dinâmica da doença que pode ser diferente em cada região do país.

Referindo-se à faixa etária, a doença predomina na faixa etária eco-

nomicamente ativa, ocorrendo grande impacto socioeconômico. Os resultados do gráfico 2 estão de acordo com estudos previamente realizados no estado do Maranhão que revelaram prevalência da doença em idades mais precoces, de 15 a 44 anos e abaixo de 15 anos<sup>8,13,15</sup>, demonstrando que a transmissão vem ocorrendo em idade mais jovem, seja pela existência de um grupo de pacientes desconhecidos pelos serviços de saúde ou ainda pela falta de controle dos comunicantes dos pacientes já inscritos. A hanseníase é considerada uma doença de adultos pelo longo período de incubação, no entanto, as crianças também são suscetíveis. Portanto, em áreas endêmicas e quando ocorrem casos na família o risco de crianças adoecerem aumenta. A ocorrência de hanseníase em crianças pode ser considerada um indicador da prevalência da doença na população geral e sua detecção é importante para determinar o nível de transmissão<sup>16</sup>. A permanência dos níveis elevados de sua endemicidade sugere que as crianças podem ser contatos de casos ainda não detectados pelo sistema de saúde. Em condições de alta transmissibilidade e exposição precoce ao bacilo, a probabilidade de adoecimento aumenta, assim sendo a detecção nessa faixa de idade é tomada como um indicador de maior gravidade da epidemia<sup>10,17</sup>.

De acordo com a classificação no Brasil as quatro formas de manifestação da hanseníase são indeterminada, tuberculoide, dimorfa e virchoviana; sendo as duas primeiras formas paucibacilares (na qual poucos bacilos estão presentes) e as duas últimas multibacilares (na qual uma grande carga bacilar está presente nas lesões). A hanseníase não é uma doença monomórfica porque se a infecção pelo ML tiver êxito poderá variar em diferentes padrões. A hanseníase virchoviana e a tuberculoide são consideradas tipos, enquanto que a hanseníase indeterminada e dimorfa são aceitas como grupo. A palavra tipo foi indicada para as formas estáveis, isto é, aquelas nas quais o padrão de hanseníase não muda e a palavra grupo foi indicada para as formas clínicas instáveis, ou seja, aquelas cujo padrão pode mudar.

A forma virchoviana sempre apresenta baciloscopia positiva e a forma dimorfa pode apresentar baciloscopia positiva ou negativa. Para esses casos o tempo de tratamento é mais extenso<sup>18</sup>.

A maior frequência de formas MB entre os pacientes adquire importância por serem estas as formas infectantes da doença e por seu diagnóstico ocorrer tardiamente<sup>12,19</sup>.

No entanto a ocorrência acentuada da forma paucibacilar (PB) tuberculoide em mulheres (Gráfico 3,  $p = 0,3362$ ) traduz o fato de atividades de diagnóstico precoce<sup>20</sup>. Estudos apontam que apesar da doença continuar a incidir em maior proporção entre os homens, embora nos últimos anos a diferença entre os sexos tenha diminuído acometendo mulheres em plena capacidade de reprodução e produção laboral, não ocorre à exploração mais intensamente das consequências que a hanseníase tem ocasionado nas mulheres, já que se sabe que as mulheres buscam mais serviços de saúde do que os homens<sup>21</sup>.

O baixo percentual de forma indeterminada (7,6%) demonstra atraso no diagnóstico permitindo inferir que a unidade básica de saúde não vem detectando os casos nas formas iniciais da doença como já descrito em estudos similares<sup>10,14</sup>.

A hanseníase não teria a importância que tem se fosse apenas uma doença de pele contagiosa. Mas é a sua predileção pelos nervos periféricos que causa as incapacidades e deformidades, responsáveis pelo medo, pelo preconceito e pelos tabus que envolvem a doença<sup>22</sup>.

No que tange ao grau de incapacidade na notificação, o percentual encontrado neste estudo, de pacientes sem incapacidade (50,3%) foi próximo ao relatado por outros autores<sup>14,23</sup> que encontraram mais de 50% de pacientes em condição semelhante. Ao interpretar esses dados, constatou-se que a ausência de incapacidade pode denotar uma melhora da assistência à saúde, com diagnósticos mais precoces, busca ativa de casos, melhor oferta de atendimento, podendo, porém, ser resultado de sub-notificação. A proporção de pacientes não avaliados quanto à incapacidade no momento do diagnóstico (7%), pode comprometer a interpretação dos dados.

De acordo com parâmetros do Ministério da Saúde<sup>24</sup> a proporção de casos curados com grau de incapacidade avaliado foi boa, com uma proporção de paucibacilares com incapacidade física baixa; mas a proporção de multibacilares curados com incapacidades foi considerada média. Este é um indicador que sugere a necessidade de subsidiar as ações de prevenção e tratamento das incapacidades após a alta, apesar dos dados mostrarem a boa qualidade dos serviços de saúde com diagnóstico precoce de casos.

Para que isso ocorra, é imprescindível concentrar esforços na promoção da saúde, num trabalho conjunto de vários setores do governo, a fim de serem implementadas ações que alcancem diversos determinantes sociais da saúde, trazendo melhor qualidade de vida e conseqüentemente menores taxas de incidência e prevalência de agravos crônicos como a hanseníase.

A hanseníase é tida como um problema de saúde pública, pois se não diagnosticada e tratada precocemente, pode levar a comprometimentos físicos (deformidades e incapacidades) e sociais, originados do medo, preconceito e estigma envolvendo o desconhecimento acerca do contágio, prevenção, sinais e tratamento desta doença. É importante, portanto, que os profissionais de saúde tenham conhecimento das medidas de profilaxia, avaliação e tratamento a fim de evitar esse número crescente de pessoas infectadas, como também as incapacidades geradas pela doença. Isto leva à reflexão sobre a diversidade de fatores envolvidos na detecção de novos casos, como a capacitação de recursos humanos e o nível de acesso às informações sobre a doença pelos meios de comunicação. Devem ser estimuladas campanhas para que os seus portadores perciam esse preconceito, para redução do número de casos, ampliem o acesso ao tratamento e aperfeiçoar o diagnóstico que são os principais desafios na luta contra a hanseníase, que ainda hoje atinge milhões de pessoas.

## CONCLUSÃO

No presente estudo, verificou-se que homens e mulheres foram acometidos pela hanseníase, sendo que um percentual considerável apresentou incapacidades ao início do tratamento, denotando um diagnóstico tardio da doença. Notou-se ainda predominância dos casos multibacilares em relação aos paucibacilares no período analisado. Os achados deste estudo reforçam a necessidade da realização de pesquisas regionais, para se conhecer melhor a distribuição da doença a nível local, levantando aspectos que possam contribuir para ações de prevenção, diagnóstico e tratamento precoce, evitando as incapacidades e deformidades da hanseníase. Esses estudos devem possibilitar a construção de indicadores epidemiológicos seguros, que indiquem a real dimensão e a tendência da hanseníase no município, contribuindo para um efetivo controle.

## REFERÊNCIAS

1. Lima MAR, Prata MO, Moreira D. Perfil da hanseníase no Distrito Federal no período de 2000 a 2005. *Com Ciência e Saúde* 2008;19(2):163-70.
2. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36(3):373-82.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o controle da hanseníase. 1ª ed. Brasília; 2002.
4. Santos APT, Almeida GG, Martinez CJ, et al. Imunopatologia da hanseníase: aspectos clínicos e laboratoriais *NewsLab* 2005;73:142-56
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Prevenção de Incapacidades. 3ª ed. Brasília; 2008.
6. Gomes FG, Frade MAC, Foss NT. Úlceras cutâneas na hanseníase: perfil clínico-epidemiológico dos pacientes. *An Bras Dermatol* 2007;82(5):433-7.
7. World Health Organization. Leprosy-Global Situation. *Weekly epidemiological Record* [on line], Disponível na Internet: <<http://www.who.int/wer>> 2002;77:1-8.
8. Aquino DM, Caldas Ade J, da Silva AA, et al. Profile of leprosy patients in a hyperendemic area of Amazonian Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36(1):57-64.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase. Plano Nacional de Eliminação da hanseníase em Nível Municipal, 2006-2010. Brasília; 2006.
10. Imbiriba EB, Hurtado-Guerrero JC, Garnelo L, et al. Epidemiological profile of leprosy in children under 15 in Manaus (Northern Brazil), 1998-2005. *Rev Saude Publica* 2008;42(6):1021-6
11. Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, et al. Epidemiology of leprosy on five isolated islands in the Flores Sea, Indonesia. *Trop Med Int Health* 2002;7(9):780-7.
12. Lana FCF, Lima RF, Araújo MG, et al. Situação epidemiológica da hanseníase no município de Belo Horizonte/MG - Período 92/97. *Hansen Int* 2000;25(2):121-32.
13. Figueiredo IA, da Silva AA. Increase in leprosy detection rates in São Luís, Maranhão, Brazil, from 1993 to 1998: is the endemic expanding? *Cad Saude Publica* 2003;19(2):439-45.
14. Gomes CCD, Pontes MADA, Gonçalves HDS, et al. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em um centro de referência na região nordeste do Brasil. *An Bras Dermatol* 2005;80(Suppl 3):S283-8.
15. Ferreira IN, Alvarez RRA. Hanseníase em menores de quinze anos no município de Paracatu, MG (1994 a 2001). *Rev Bras Epidemiol* 2005;8(1):41-9.
16. Norman G, Joseph GA, Udayasuriyan P, et al. Leprosy case detection using schoolchildren. *Lepr Rev* 2004;75(1):34-9.
17. Hinrichsen SL, Pinheiro MRS, Jucá MB, et al. Aspectos epidemiológicos da hanseníase na cidade de Recife, PE em 2002. *An Bras Dermatol* 2004;79(4):413-21.
18. Ghildela C. Hanseníase. São Paulo, 2000. Disponível em: <[www.geocities.com/hanseníase/idex.html](http://www.geocities.com/hanseníase/idex.html)>. Acesso em: 05 junho. 2009.
19. Lana FC, Lanza FM, Velasquez-Melendez G, et al. Distribuição da hanseníase segundo sexo no Município de Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil. *Hansen Int* 2003;28(2):131-7.
20. Lombardi C, Suarez REG. Epidemiologia da hanseníase. In: Talhari S, Neves RG, (Organizadores). *Hanseníase*. Manaus: Gráfica Tropical; 1997. p. 127-36.
21. Oliveira SN, Hennemann GV, Ferreira FL, et al. Avaliação epidemiológica da hanseníase e dos serviços responsáveis por seu atendimento em Ribeirão Preto-SP no ano de 1992. *Medicina (Ribeirão Preto)* 1996;29(1):114-22.
22. Visschedijk J, van de Broek J, Eggens H, et al. Mycobacterium leprae--millennium resistant! Leprosy control on the threshold of a new era. *Trop Med Int Health* 2000;5(6):388-99.
23. Mello RS de, Popoaski MCP, Nunes, DH. Perfil dos pacientes portadores de Hanseníase na Região Sul do Estado de Santa Catarina no período de 01 de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2003. *ACM Arq Catarin Med* 2006;35(1):29-36.
24. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase. Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em Nível Municipal, 2006-2010. Brasília; 2006.

# Avaliação do efeito do aspartame em ratas tratadas durante a prenhez e o reflexo do tratamento em seus fetos\*

*The evaluation of aspartame administration in rats treated during pregnancy and its effect in their fetuses*

Marlene Leite Godoy Vieira de Souza<sup>1</sup>, Ana Maria Duarte Dias Costa<sup>2</sup>, Fábio de Souza Terra<sup>3</sup>, Fernando Vieira de Souza<sup>4</sup>

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

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do aspartame em ratas tratadas durante a prenhez e o reflexo do tratamento em seus fetos.

**MÉTODO:** Foram estudadas 33 ratas (11 em cada grupo) da espécie *Rattus norvegicus albinus* Wistar, com peso médio de 200 g divididas em três grupos distintos: G1 (controle - água), G2 (aspartame - 25 mg/kg/dia) e G3 (aspartame - 50 mg/kg/dia), cujo tratamento ocorreu a partir do 8º ao 12º dia de prenhez. Realizaram-se as determinações séricas de glicose, triglicerídeos, colesterol total e colesterol HDL dos animais. Para as análises estatísticas utilizou-se a Análise de Variância, seguidas pela comparação múltipla, por meio do teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).

**RESULTADOS:** As ratas tratadas do G3 apresentaram as maiores taxas de glicose, colesterol total e HDL. Com relação aos dados morfológicos, o G2 apresentou maior média nas medidas do cordão umbilical e do peso da placenta, com diferença estatisticamente significativa apenas no peso da placenta. O G2 apresentou maior média no peso corpóreo e no peso do encéfalo, com diferença estatística, entre todos os grupos, para as duas medidas. Os fetos das ratas tratadas com aspartame (25 e 50 mg/kg/dia) apresentaram resultado estatisticamente significativo de malformações em comparação com o G1.

**CONCLUSÃO:** O uso de aspartame pela gestante deve ser restrito a menos que a quantidade diária máxima recomendada.

**Descritores:** Aspartame, Edulcorantes, Prenhez, Ratos, Segurança.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The aim of this study was to evaluate the effect of aspartame in rats treated during pregnancy and its consequences on their fetuses.

**METHOD:** We studied 33 rats (11 in each group) of the species *Rattus norvegicus* Wistar albinos, weighing an average of 200 g that were divided into three groups: G1 (control - water), G2 (aspartame 25 mg/kg/day), and G3 (aspartame 50 mg/kg/day), whose treatment occurred from the 8<sup>th</sup> to the 12<sup>th</sup> day of pregnancy. The levels of serum glucose, triglycerides, total cholesterol and HDL cholesterol of the animals were determined. For statistical analysis we used Variance Analysis followed by multiple comparisons using the Tukey test ( $p < 0.05$ ).

**RESULTS:** The rats treated with G3 showed the highest rates of glucose, total cholesterol and HDL. Regarding the morphometric data, the rats treated with G2 had higher average in measurements of the umbilical cord and placental weight. There was statistical significance only in placental weight. The group of fetuses of rats treated with G2 had higher average in body and brain weights, with statistical difference between all groups for both measures. The fetuses of rats treated with aspartame (25 and 50 mg/kg/day) showed a statistically significant result of malformations compared with the control group.

**CONCLUSION:** The use of aspartame for pregnant women should be restricted to less than the maximum recommended daily dosage.

**Keywords:** Aspartame, Pregnancy, Rats, Safety, Sweetening agents.

## INTRODUÇÃO

O uso dos adoçantes artificiais ou edulcorantes tem sido objeto de muitas polêmicas a respeito de sua segurança; entretanto estudos são realizados para avaliar o possível risco e a vantagem que os adoçantes oferecem, tais como: a redução das calorias ingeridas sem renunciar ao sabor doce. Também avalia o quanto o efeito benéfico da redução calórica, vai ajudar na prevenção e controle de determinados problemas de saúde.

Vale ressaltar que os adoçantes artificiais são mais indicados para manter a qualidade de vida das pessoas que, por razões médicas,

1. Mestre em Saúde pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); Docente dos Cursos de Farmácia e Biomedicina da UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

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

3. Professor da Faculdade de Enfermagem e 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

4. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); Docente do Curso de Odontologia da UNIFENAS. Alfenas, MG, Brasil

Apresentado em 06 de abril de 2010

Aceito para publicação em 08 de junho de 2010

Endereço para correspondência:

Marlene Leite Godoy Vieira de Souza

Rua Antônio Esteves, 85 – Jardim Aeroporto

37130-000 Alfenas, MG.

E-mail: fabsouterra@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

tem que controlar a ingestão de açúcares, como por exemplo, os diabéticos e os hipoglicêmicos<sup>1</sup>.

O estudo de adoçantes utilizados na formulação de alimentos dietéticos, bem como de medicamentos, é de fundamental importância. O seu consumo é crescente, e é grande a desinformação sobre o perfil de tais substâncias, especialmente em diferentes concentrações<sup>1</sup>.

O aspartame (APM) é um dos adoçantes artificiais mais usados no mundo. Seu uso atualmente em mais de 6000 produtos, como refrigerantes, chicletes, doces, sobremesas, etc., foi acompanhado com preocupações por consumidores que consideram sua segurança, em particular seus efeitos potenciais de carcinogenicidade em longo prazo<sup>2</sup>.

O APM é um adoçante artificial, constituído por dois aminoácidos, o ácido aspártico e a fenilalanina e o composto orgânico metanol, com a propriedade adoçante 200 vezes maior que a sacarose<sup>3</sup>.

A partir de sua liberação para consumo humano, em 1981, passou a ser consumido por grande parte da população mundial, sendo que a sua ingestão diária estabelecida por *Joint* FAO/WHO *Expert Committee on Food Additives* (JECFA) é de 40 mg/kg de peso e pelo US *Food and Drug Administration* (FDA) 50 mg/kg de peso<sup>2,4</sup>.

Mais de 20 anos decorreram desde a aprovação do aspartame pelas agências reguladoras como um adoçante e realce de sabor. A segurança de aspartame e seus componentes metabólicos estabeleceram-se por extensos estudos de toxicologia em animais de laboratório, usando doses muitas vezes maiores do que as pessoas poderiam possivelmente consumir<sup>5</sup>.

Ainda para os mesmos autores, sua segurança foi confirmada por estudos em várias populações humanas, incluindo crianças, adolescentes e adultos saudáveis, indivíduos obesos, diabéticos, mulheres lactentes, indivíduos (PKUH) para portadores heterozigotos de fenilcetonúria (PKU) que têm habilidade diminuída para metabolizar o aminoácido essencial, fenilalanina.

Vários assuntos científicos continuaram sendo discutidos depois da aprovação, em grande parte como uma preocupação para toxicidade de seus componentes metabólicos (os aminoácidos, o ácido aspártico e a fenilalanina, e o metanol) embora a exposição dietética para estes componentes seja muito maior que do aspartame. No entanto, uma pesquisa adicional, incluindo avaliações de possíveis associações entre o aspartame e as dores de cabeça, ataques apopléticos, comportamento, cognição e humor como também reações alérgicas e utilizadas por sub-populações potencialmente sensíveis, continuou depois da aprovação<sup>5</sup>.

Em algumas experiências com animais, o aspartame foi associado a leucemias e cânceres de cérebro. A maioria dos estudos em animais não encontrou nenhum aumento no risco da ocorrência de câncer cerebral ou outros cânceres com o uso do aspartame. Dados em humanos são escassos para qualquer câncer, sendo preocupante a demora dos estudos em função do amplo uso dos adoçantes artificiais<sup>6</sup>.

Ressalta-se que há ausência de estudos que relatem sobre o seu risco teratogênico. Assim, faz-se necessário ter mais subsídios que contribuam para esclarecer as controvérsias sobre os possíveis riscos e benefícios do seu uso.

Diante ao exposto, o presente estudo teve como objetivos avaliar o efeito do aspartame em ratas tratadas durante a prenhez e o reflexo do tratamento em seus fetos, levando em consideração o ganho de peso, o consumo de ração, a dosagem de glicose, colesterol total, HDL e triglicerídeos e os dados morfométricos (peso da placenta e a medida do cordão umbilical), os pesos corpóreos e do encéfalo, assim como a ocorrência de malformações.

## MÉTODO

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) (Protocolo nº 07A/2008) deu-se início a este estudo experimental, realizado no Laboratório de Pesquisas da UNIFENAS, *Campus* de Alfenas, MG no período de julho a dezembro de 2008.

Foram estudadas 33 ratas, da espécie *Rattus norvegicus albinus* Wistar, com peso médio de 200 g provenientes do Biotério Central da instituição, tratadas com ração e água *ad libitum*, tendo suas gaiolas submetidas à limpeza e à adição de ração (Labcil Social®) e água a cada dois dias.

Esses animais foram divididos em três grupos distintos: G1 (controle – administração de água), G2 (aspartame - 25 mg/kg/dia), e G3 (aspartame - 50 mg/kg/dia), administrados por meio de gavagem a partir do 8º ao 12º dia de prenhez.

Com a finalidade de determinar com precisão o primeiro dia de prenhez, as ratas foram acasaladas com os machos durante a noite e, pela manhã, foram feitos esfregaços vaginais com solução fisiológica a 0,9%, visando verificar a presença de espermatozoides na vagina. Quando isto ocorreu, considerou-se o primeiro dia de prenhez.

As ratas foram pesadas no 1º e no 20º dia de prenhez, assim como os fetos após a cesariana.

Depois de confirmada a prenhez, os grupos classificados tiveram tratamentos específicos, do 8º ao 12º dia. A solução de aspartame foi administrada de acordo com o peso dos animais e os grupos de estudo (25 e 50 mg/kg/dia). Foram retiradas amostras de sangue total (1,5 mL), após serem anestesiadas para a cesariana, através da técnica retrobulbar com capilares heparinizados. As amostras de sangue foram processadas e analisadas quanto aos níveis de glicose, triglicerídeos, colesterol total e frações, expressas em mg/dL.

No 20º dia de prenhez, as ratas foram pesadas e anestesiadas por via intraperitoneal, utilizando-se cloridrato de xilazina (Rompum® 20 mg/mL, Bayer AS) e Cetamina (Ketamine-S(+)\* 50 mg/mL, Cristália) na proporção de 1:3, na dose de 0,3 mL para cada 100 g de peso dos animais, para a realização da cesariana. Depois do procedimento as ratas foram submetidas à eutanásia por meio do aprofundamento anestésico.

Para as análises estatísticas utilizou-se o programa *GraphPad Prism 5*, com aplicação da Análise de Variância (ANOVA), seguidas pela comparação múltipla, por meio do teste de Tukey, utilizando diferença estatisticamente significativa para  $p < 0,05$ . Para avaliação macroscópica de malformação dos fetos realizou-se o estudo de proporções e para comparação dos grupos utilizou-se o intervalo de confiança para diferença de proporções.

## RESULTADOS

Pode-se observar que o G2 ganhou mais peso durante a prenhez (média: 116,6 g) ao se comparar com os demais grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,9758$ ). Pela comparação múltipla também não houve diferença estatística entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

Com relação ao consumo de ração, o G3 apresentou maior média, 23,58 g, seguido pelo G2, 22,48 g. Vale ressaltar que não houve diferença estatisticamente significativa pelo teste ANOVA ( $p = 0,3438$ ) e pela comparação múltipla ( $p > 0,05$ ).

Quanto aos dados bioquímicos das ratas prenhas tratadas, observou-se maior média no nível de glicose no G3, apresentando diferença estatística ( $p = 0,0264$ ). Pela comparação múltipla, houve diferença estatisticamente significativa entre o G2 e o G3 ( $p < 0,05$ ) (Tabela 1).

Pode-se observar também que o G3 apresentou maior média nos níveis de colesterol total e HDL. Enquanto na dosagem de triglicerídeos, o G1 (controle) apresentou maior média, seguido do G3, também não apresentando significância estatística ( $p = 0,8346$ ) (Tabela 1).

De acordo com os dados da tabela 2, observou-se que a maior média nas medidas do cordão umbilical ocorreu no G2. Com referência ao peso da placenta, também o G2 apresentou maior média, tendo diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 2).

Vale ressaltar que as ratas do G2 também apresentaram maior ganho de peso corporal durante a prenhez.

Os dados da tabela 3 mostram que o G2 apresentou maior média no peso corpóreo e no peso do encéfalo.

Pela aplicação dos testes estatísticos observou-se que houve diferença significativa entre os grupos avaliados tanto no peso cor-

póreo ( $p < 0,0001$ ), quanto no peso do encéfalo ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 3).

Cabe mencionar que as ratas do G2 também apresentaram maior ganho de peso corporal durante a prenhez.

Ao analisar macroscopicamente e quantitativamente as malformações em fetos do G3, pode-se observar que 8,09% apresen-

Tabela 2 - Efeito do aspartame sobre os dados morfométricos (medida do cordão umbilical e do peso da placenta) de ratas tratadas.

Grupos	Estatística	Dados Morfométricos	
		Medida do Cordão Umbilical (cm)	Peso da Placenta (g)
G1	Média ± DP	2,543 ± 0,320 <sup>a</sup>	0,372 ± 0,072 <sup>c</sup>
	Mediana	2,500	0,363
	Mínimo	1,700	0,158
	Máximo	3,500	0,711
	n	139	139
G2	Média ± DP	2,603 ± 0,393 <sup>a</sup>	0,466 ± 0,067 <sup>a</sup>
	Mediana	2,500	0,460
	Mínimo	1,700	0,304
	Máximo	3,800	0,777
	n	134	134
G3	Média ± DP	2,549 ± 0,367 <sup>a</sup>	0,430 ± 0,073 <sup>b</sup>
	Mediana	2,500	0,420
	Mínimo	1,800	0,267
	Máximo	3,700	0,663
	n	140	140
	Valor-p*	0,3413	< 0,0001

\*Aplicação do teste ANOVA a 5%.

Médias seguidas de mesma letra pela Comparação Múltipla (teste de Tukey) foram estatisticamente iguais a 5% ( $p > 0,05$ ).

G1 = controle; G2 = aspartame (25 mg/kg/dia); G3 = aspartame (50 mg/kg/dia).

Tabela 1 - Efeito do aspartame sobre a dosagem de glicose, colesterol total, HDL e triglicerídeos em ratas grávidas tratadas.

Grupos	Estatística	Dosagem (mg/dL)			
		Glicose	Colesterol total	HDL	Triglicerídeos
G1	Média ± DP	117,0 ± 9,83 <sup>ab</sup>	84,0 ± 10,52 <sup>a</sup>	36,50 ± 1,0 <sup>a</sup>	564,3 ± 151,4 <sup>a</sup>
	Mediana	117,5	81,0	36,0	513,0
	Mínimo	105,0	75,0	36,0	452,0
	Máximo	128,0	99,0	38,0	779,0
	n	11	11	11	11
G2	Média ± DP	100,0 ± 28,08 <sup>b</sup>	84,60 ± 13,24 <sup>a</sup>	39,20 ± 8,35 <sup>a</sup>	499,4 ± 135,2 <sup>a</sup>
	Mediana	98,0	79,0	42,0	457,0
	Mínimo	60,0	75,0	30,0	375,0
	Máximo	133,0	107,0	40,0	704,0
	n	11	11	11	11
G3	Média ± DP	196,5 ± 75,65 <sup>a</sup>	100,0 ± 14,14 <sup>a</sup>	43,0 ± 9,90 <sup>a</sup>	534,50 ± 248,2 <sup>a</sup>
	Mediana	196,5	100,0	43,0	534,5
	Mínimo	143,0	90,0	36,0	359,0
	Máximo	250,0	110,0	50,0	710,0
	n	11	11	11	11
	Valor-p*	0,0264	0,3231	0,5710	0,8346

\*Aplicação do teste ANOVA a 5%.

Médias seguidas de mesma letra pela Comparação Múltipla (teste de Tukey) foram estatisticamente iguais a 5% ( $p > 0,05$ ).

G1 = controle; G2 = aspartame (25 mg/kg/dia); G3 = aspartame (50 mg/kg/dia).

Tabela 3 - Efeito do aspartame sobre os pesos corpóreos e do encéfalo de fetos de ratas tratadas.

Grupos	Estatística	Peso	
		Corpóreo (g)	Encéfalo
G1	Média ± DP	1,979 ± 0,234 <sup>c</sup>	0,042 ± 0,0004 <sup>c</sup>
	Mediana	1,970	0,042
	Mínimo	1,400	0,031
	Máximo	2,600	0,053
	n	139	139
G2	Média ± DP	2,879 ± 0,800 <sup>a</sup>	0,070 ± 0,044 <sup>a</sup>
	Mediana	2,490	0,067
	Mínimo	1,987	0,042
	Máximo	4,454	0,579
	n	134	134
G3	Média ± DP	2,208 ± 0,382 <sup>b</sup>	0,052 ± 0,11 <sup>b</sup>
	Mediana	2,100	0,050
	Mínimo	1,478	0,027
	Máximo	3,700	0,082
	n	140	140
	Valor p*	< 0,0001	< 0,0001

\*Aplicação do teste ANOVA a 5%.

Médias seguidas de mesma letra pela Comparação Múltipla (teste de Tukey) foram estatisticamente iguais a 5% ( $p > 0,05$ ).

G1 = controle; G2 = aspartame (25 mg/kg/dia); G3 = aspartame (50 mg/kg/dia).

taram algum tipo de malformação, seguidos de 7,09% de fetos com malformações do G2. Vale ressaltar que no G1, 0,70% dos fetos apresentaram malformações. Pelo intervalo de confiança para diferença de proporções, houve diferença estatisticamente significativa entre o G2 e o G1, bem como entre o G3 e o G1. Dentre as malformações encontradas no G2 citam-se: manchas no crânio, face e dorso; malformação na orelha, olho, calota craniana, região da órbita direita e pele delgada. Enquanto no G3 ocorreram: manchas no crânio, face, dorso, membros inferiores e lábio superior; ausência de pavilhão auricular; microftalmia; focomelia; assimetria do crânio e pele delgada (Figuras 1 e 2).

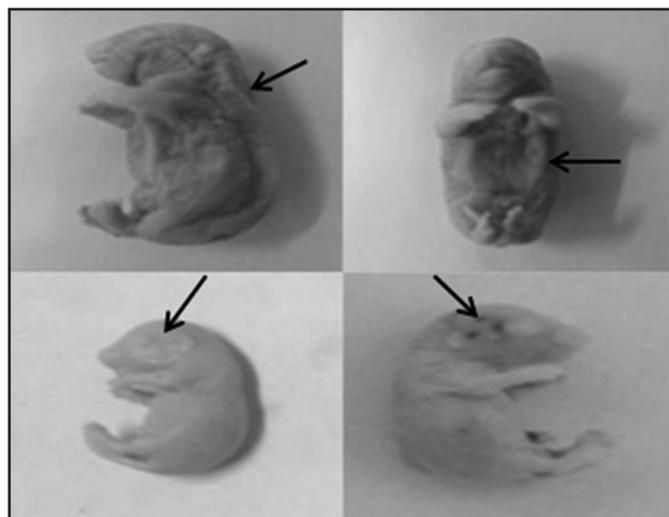


Figura 1- Malformações em fetos de ratas tratadas do G2 (aspartame 25 mg/kg/dia).

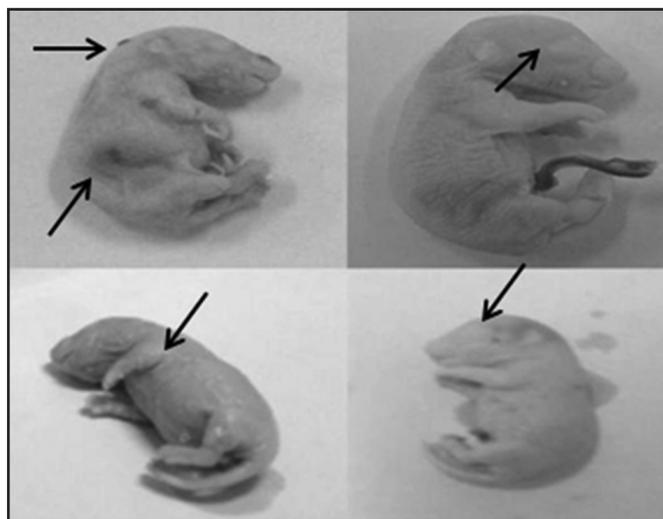


Figura 2 – Malformações em fetos de ratas tratadas do G3 (aspartame 50 mg/kg/dia).

## DISCUSSÃO

Em pesquisa controlada realizada no laboratório de experimentação animal do Hospital das Clínicas de Porto Alegre comparou o efeito da sacarose, sacarina e do aspartame na variação do peso e na ingestão alimentar em ratos Wistar, durante 12 semanas, onde se constatou menor ganho de peso, nos grupos tratados com sacarina e com aspartame, em relação ao grupo controle. O grupo sacarose também apresentou menor consumo de ração comparado aos grupos da sacarina e do aspartame, e estes em relação ao grupo controle<sup>7</sup>. Esses achados corroboram com o presente estudo, uma vez que, o grupo tratado com aspartame apresentou maior consumo de ração e ganho de peso.

Esse consumo maior de ração pelos grupos tratados com aspartame pode ser justificado com o estudo de Rosado e Monteiro<sup>8</sup>, que demonstrou a procura dos animais por alimentos com paladar mais agradável, sendo que as calorias não ingeridas durante a substituição de açúcar por adoçantes foram posteriormente ingeridas por meio da alimentação.

Outras comparações não foram possíveis de serem realizadas devido à escassez de estudos que avaliassem a tríade: ganho de peso, consumo de ração e aspartame.

Os alimentos ingeridos contendo carboidratos são transformados em glicose que fornece energia para o organismo. Estes carboidratos elevarão a taxa de glicose no sangue<sup>9</sup>, explicando as possíveis alterações no G3, levando em consideração que esse grupo teve ingestão maior na quantidade de ração oferecida, sendo transformada em glicose no organismo aumentando os níveis de glicose sanguínea.

O alto conteúdo de triglicerídeos poli-insaturados (milho, soja, trigo) e de fibras vegetais na ração de ratos, favorece a ação anti-colesterolêmica, ou seja, quando existe maior ingestão de ração, ocorre diminuição dos níveis de colesterol<sup>10</sup>. No presente estudo não foi observado redução do colesterol no G3, grupo que consumiu maior quantidade de ração, o que poderia ser justificado pela composição da ração utilizada.

Vale ressaltar que a hipertrigliceridemia materna é considerada uma alteração fisiológica normal iniciada na última fase da gesta-

ção, a partir da qual a rata se prepara para a lactação<sup>11-13</sup>.

Não foram possíveis outras comparações das dosagens de glicose, colesterol total, HDL e triglicérides devido a ausência de estudos que abordassem esses parâmetros. Serão necessários, assim, novos estudos que possam fornecer subsídios que esclareçam as possíveis alterações dos níveis séricos devido ao consumo de aspartame.

O adequado desenvolvimento fetal depende de substâncias que vem do sangue materno através da placenta<sup>14</sup>.

Estudo realizado com o objetivo de avaliar experimentalmente, por médias de cariometria, possíveis alterações no peso da placenta materno-fetal, comprimento do cordão umbilical e hepatócito fetal, após administração de aspartame diluído em temperatura ambiente ou aquecido a 40° C, administrado por via oral, com tratamentos no 9º, 10º e 11º dias, encontrou que o grupo tratado com aspartame diluído em água à temperatura ambiente, houve redução no peso da placenta e no comprimento do cordão umbilical<sup>15</sup>.

Ressalta-se que o peso corporal alterado do feto é um indicador de alteração do organismo fetal ou embriotoxicidade<sup>16</sup>.

Outros estudos observaram que o peso fetal de ratos e camundongos tratados com ciclamato de sódio foi menor que o peso fetal do grupo controle de maneira estatisticamente significativa, sugerindo também ação da substância sobre o desenvolvimento fetal<sup>17,18</sup>. Tais resultados levam a inferir que alterações na estrutura e fluxo sanguíneo placentário, tanto em redução como em excesso podem comprometer a formação, desenvolvimento e crescimento fetal intrauterino, corroborando com Bittencourt<sup>14</sup> que observou que alterações no fluxo sanguíneo placentário podem modificar o tamanho e peso fetais.

Apesar dos grupos tratados com aspartame apresentarem maior peso do encéfalo dos fetos, não foi possível estabelecer uma relação de causalidade entre o aspartame e os tumores do encéfalo dos fetos, o qual seria possível em estudos que utilizassem análises histoquímica e histológicas.

A preocupação quanto à toxicidade do aspartame na gravidez se deve ao acúmulo de aspartato, outro dos seus metabólitos. Em ratos, a ingestão maciça de aspartato produz necrose neuronal hipotalâmica<sup>19,20</sup>.

É notório enfatizar também que a concentração sérica fetal de fenilalanina é cerca de duas vezes maior que a encontrada no cordão umbilical, não estando claro, ainda, se há repercussões sobre o desenvolvimento fetal<sup>21</sup>.

Por fim, segundo Guthrie e Picciano<sup>22</sup>, o uso de aspartame pela gestante deve ser restrito a menos que a quantidade diária máxima recomendada.

## CONCLUSÃO

Diante exposto concluiu-se que houve maior ganho de peso no G2, enquanto o consumo de ração foi maior no G3. As ratas do G3 apresentaram as maiores taxas de glicose, colesterol total e HDL. Com relação aos dados morfométricos, o G2 apresentou maior média nas medidas do cordão umbilical e do peso da placenta. O G2 apresentou maior média no peso corpóreo e no peso do encéfalo. Os fetos das ratas tratadas com aspartame (25 e 50 mg/kg/dia) apresentaram resultado estatisticamente significativo de malformações em comparação com o G1.

## REFERÊNCIAS

- Cardello HMAB, Silva MAAP, Damasio MH. Análise descritiva quantitativa de edulcorantes em diferentes concentrações. *Ciênc Tecnol Aliment* 2000;20(3):318-28.
- Magnuson BA, Burdock GA, Doull J, et al. Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. *Crit Rev Toxicol* 2007;37(8):629-727.
- Stegink L, Filer L. Food Intake: Studies with aspartame. In: Stegink L, Filer L, (editors). *Aspartame: physiology and biochemistry*. New York: Marcel Dekker; 1984. p. 273-86.
- Food and Drug Administration. FDA Statement on Aspartame. U.S. Department of health and human services: FDA Talk a Paper. [acesso em 10 fev 2009]. Disponível em: <http://vm.cfsan.fda.gov/~lrd/tpaspart.html>.
- Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002;35(Suppl 2):S1-93.
- Belpoggi F, Soffritti M, Padovani M, et al. Results of long-term carcinogenicity bioassay on Sprague-Dawley rats exposed to aspartame administered in feed. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1076(6):559-77.
- Reis C, Feijó FM, Batista BR, et al. Efeito da sacarose, sacarina e aspartame no controle de peso e saciedade de ratos Wistar. 4º Congresso de Endocrinologia e Metabologia da Região Sul; Bento Gonçalves, Rio Grande do Sul; 2009;jul:2-5.
- Rosado EL, Monteiro JBR. Obesidade e a substituição de macronutrientes da dieta. *Rev Nutr* 2001;14(2):145-52.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Conheça sobre as características principais dos edulcorantes. [acesso em 13 fev 2009]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/nutricao/edulcorantes.php>.
- Vieira CA, Corbo MAP, Borges TM, et al. Adoçantes dietéticos na alimentação de ratos: uma abordagem histológica e bioquímica. *Semin Ciênc Biol Saude* 2008;29(1):105-14.
- Herrera E. Aspectos básicos de las adaptaciones metabólicas en la madre durante la gestación y relaciones materno-fetales. In: Herrera E, (editor). *Bioquímica perinatal: aspectos basicos y patologicos*. Madrid: Fundación Ramón Areces; 1988. p. 17-39.
- Knopp RH, Bonet B, Lasunción MA, et al. Lipoprotein metabolism in pregnancy. In: Herrera E, Knopp RH, (editors). *Perinatal biochemistry*. Boca Raton: CRC Press; 1992. p. 19-51.
- Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LF, et al. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992;41(2):1651-9.
- Bittencourt AL. Congenital Chagas disease. *Am J Dis Child* 1976;130(5):97-103.
- Portela GS, Azoubel R, Batigália F. Effects of aspartame on maternal-fetal and placental weights, length of umbilical cord and fetal liver: a kariometric experimental study. *Int J Morphol* 2007;25(3):549-54.
- Schardein JL. *Hemically induced birth defects*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: MarcelDekker; 1985. p. 82-4.
- Tanaka R. LD50 of saccharin or cyclamate for mice embryos on the 7<sup>th</sup> day of pregnancy (fetal median lethal dose: FLD50). *J Iwate Med Ass* 1964;16(5):330-7.
- Matos MA. Efeitos do ciclamato de sódio na placenta de ratas: estudo morfométrico. [dissertação de mestrado]. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2006.
- Sturtevant FM. Use of aspartame in pregnancy. *Int J Fertil* 1985;30(1):85-7.
- Stegink LD. The aspartame story: a model for the clinical testing of food additive. *Am J Clin Nutr* 1987;46(Suppl 1):204-15.
- Levy HL, Waisbren SE. Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. *N Engl J Med* 1983;309(21):1269-74.
- Guthrie HA, Picciano MF. Carbohydrate. In: Guthrie HA, Picciano MF, (editors). *Human nutrition*. Saint Louis: Mosby; 1995. p. 101-22.

# Profilaxia dos sangramentos gastrintestinais em Medicina de Urgência\*

## *Prophylaxis of gastrointestinal bleeding in Emergency Medicine*

Etianne Andrade Araujo<sup>1</sup>, Felipe Sakr Callou Torres<sup>1</sup>, Flávia Souza Carneiro<sup>1</sup>, Kaline Viana Costa<sup>1</sup>, Maria Tereza Galvão Guiotti<sup>1</sup>, Renato Delascio Lopes<sup>2</sup>, Hélio Penna Guimarães<sup>3</sup>

\*Recebido da Disciplina de Medicina de Urgência do Centro Universitário São Camilo. São Paulo, SP, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O sangramento gastrintestinal agudo é uma condição comum que, geralmente, demanda admissão em unidades de emergência, além de representar também complicação frequente naqueles pacientes previamente internados em unidades de terapia intensiva (UTI). A hemorragia digestiva alta (HDA) possui incidência anual de 50 a 150 para cada 100.000 habitantes, ocorrendo duas vezes mais em homens e aumenta com a idade; a hemorragia digestiva baixa (HDB) apresenta incidência de 20,5 a 27 para cada 100.000 habitantes e a úlcera por estresse é clinicamente evidente em 15% dos casos sem profilaxia e em 1,5% a 8% daqueles com profilaxia. Neste cenário, este estudo teve como objetivo apresentar os métodos profiláticos primários e secundários utilizados nos sangramentos gastrintestinais em Medicina de urgência, bem como suas indicações atuais baseadas em evidências.

**CONTEÚDO:** Revisão narrativa com período delimitado entre os anos de 1970 a 2010, com busca de artigos disponíveis e resumos em bases de dados como Scielo, LILACS, Medline, Pubmed, Sumsearch, *National Guideline Clearinghouse*, assim como livros relacionados à área de Medicina intensiva e emergência.

**CONCLUSÃO:** No manuseio das úlceras por estresse são utilizados os antagonistas do receptor  $H_2$  ( $AR_2H$ ) como método de escolha, seguidos do sucralfato, antiácidos e inibidores da bomba de prótons (IBP). Nos sangramentos gastrintestinais utilizam-se preferencialmente os IBP e nas roturas de varizes esofágicas, es-

cleroterapia e ligaduras elásticas. Nestes casos, o ressangramento pode ser prevenido com betabloqueadores e nitrato.

**Descritores:** Antagonista dos receptores  $H_2$  histamínicos, Hemorragia gastrintestinal, Inibidores da bomba de prótons, Prevenção e controle, Prevenção primária, Prevenção secundária, Unidade de terapia intensiva.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Acute gastrointestinal bleeding is a common condition that usually requires admission to the emergency room and also represents a complication in patients previously hospitalized in intensive care units (ICU). The upper gastrointestinal bleeding (UGIB) has an annual incidence of 50-150 per 100,000 inhabitants, occurring twice as often in men and increases with age, the lower gastrointestinal bleeding presents incidence from 20.5 to 27 per 100,000 and the stress ulcer is clinically evident in 15% of cases without prophylaxis and 1.5% to 8% of those with prophylaxis. In this scenario, this paper had as objective to present the primary and secondary prophylactic methods to control gastrointestinal bleedings in Emergency Medicine, as well as your indications based on the best actual evidences.

**CONTENTS:** Narrative bounded between the years 1970 to 2010, with search articles and abstracts available on databases such as Scielo, LILACS, Medline, Pubmed, Sumsearch, National Guideline Clearinghouse, as well as books related to area of critical care medicine and emergency.

**CONCLUSION:** In the management of stress ulcers are used  $H_2$  receptor antagonists ( $AR_2H$ ) as a method of choice, followed by sucralfate, antacids and proton pump inhibitors (PPIs). In gastrointestinal bleeding are used preferentially IBP's and in ruptures of esophageal varices, sclerotherapy and elastic bandages. In these cases, rebleeding can be prevented with beta-blockers and nitrates.

**Keywords:** Gastrointestinal hemorrhage, Histamine  $H_2$  receptor antagonists, Intensive care unit, Prevention and control, Primary prevention, Proton pump inhibitors, Secondary prevention.

### INTRODUÇÃO

O sangramento gastrintestinal agudo é uma condição comum que geralmente demanda a admissão em unidades de emergência e também representa uma complicação frequente naqueles pacientes já previamente internados em unidades de terapia inten-

1. Graduando (4º Ano) da Faculdade de Medicina do Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, Brasil

2. Professor Adjunto da Divisão de Cardiologia da Duke University; Medico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo-EPM. São Paulo, SP, Brasil

3. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Coordenador do Centro de Ensino, Treinamento e Simulação do Hospital do Coração (CETES-HCor); Professor/Coordenador da Disciplina de Medicina de Urgência pelo Centro Universitário São Camilo. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 17 de maio de 2010

Aceito para publicação em 28 de julho de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Hélio Penna Guimarães

UTI da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.

Rua Napoleão de Barros, 715, 3º A – Vila Clementino

04024-002 São Paulo, SP.

siva (UTI)<sup>1</sup>. É evidenciado clinicamente pela exteriorização de hematêmese, melena ou enterorragia<sup>2</sup>.

A hemorragia digestiva alta (HDA) é proveniente de qualquer sangramento do trato gastrointestinal acima do ângulo de Treitz, e é consideravelmente associada à alta morbidade e mortalidade<sup>3</sup>. Sua incidência anual é de 50 a 150 para cada 100.000 habitantes, ocorrendo duas vezes mais em homens e aumenta com a idade; e em áreas de menor desenvolvimento socioeconômico<sup>4</sup>. As doenças mais recorrentes que cursam com HDA são: úlceras gastroduodenais (38%), varizes esofágicas, Mallory Weiss e erosões gastroduodenais<sup>2,4,5</sup>. Faz-se necessário citar os quatro grandes fatores de risco para o desenvolvimento de HDA: uso de anti-inflamatórios não hormonais, infecção pelo *Helicobacter pylori*, estresse e acidez gástrica excessiva<sup>4</sup>.

A hemorragia digestiva baixa (HDB) é caracterizada por todo sangramento proveniente de área localizada entre o ângulo de Treitz e o ânus, podendo se manifestar como enterorragia, melena ou sangramento oculto nas fezes<sup>4,5</sup>. A incidência anual é estimada em 20,5 a 27 para cada 100.000 habitantes<sup>1</sup>. É mais comum em adultos e aumenta drasticamente sua incidência com o avançar da idade. A principal causa de HDB em adultos e idosos é a diverticulose, seguida pela angiodisplasia. Já em adolescentes e adultos jovens (menores que 30 anos de idade), a causa mais comum é o divertículo de Meckel. As causas de HDB podem ser classificadas de acordo com sua localização no trato gastrointestinal, sendo o cólon o local de maior ocorrência (74%)<sup>6</sup>.

Diversas também são as condições clínicas que propiciam hemorragias e que remetem ao paciente já admitido em UTI; e nesse contexto, estes pacientes podem desenvolver a síndrome da úlcera péptica causada por estresse e caracterizada por HDA de início agudo, associada a úlceras gástricas e erosões. Essa síndrome ocorre na vigência dos seguintes fatores: ventilação mecânica invasiva, coagulopatias, hipotensão, trauma e sepse. A instituição precoce da profilaxia parece ser a medida mais importante na prevenção da HDA por úlcera de estresse, considerando que o sangramento é clinicamente evidente em 15% dos casos sem profilaxia e em 1,5% a 8% daqueles com profilaxia<sup>1,7</sup>.

Trata-se de uma revisão narrativa delimitada entre os anos de 1970 a 2010, com busca de artigos disponíveis e resumos em bases de dados como Scielo, LILACS, Medline, Pubmed, Sumsearch, *National Guideline Clearinghouse*, assim como livros relacionados a área de medicina intensiva e emergência. As palavras-chaves ou *keywords* utilizadas foram *gastrointestinal hemorrhage or bleeding, primary prevention; gastrointestinal hemorrhage or bleeding, secondary prevention; proton pump inhibitors; hemorrhage or bleeding, prevention & control; intensive care units; histamine H2 receptor antagonists*.

Inicialmente, foram utilizados descritores isolados sobre o tema, na língua portuguesa e inglesa, o que resultou em grande número de artigos (3.964); na sequência, optou-se então pela pesquisa através de descritores associados.

Com a associação dos descritores, a busca resultou em 42 estudos relacionados diretamente ao tema, dos quais, após leitura minuciosa e crítica foram selecionados inicialmente 30

artigos, e, destes últimos, 20 para compor as referências deste estudo, além de capítulo de livro adicionalmente. Os artigos foram avaliados por análise do método e determinação de limitações de desenho. Por se tratar de uma revisão narrativa, as referências sobre o tema não foram esgotadas ou combinadas em resultados únicos, apresentando-se a seguir as conclusões mais relevantes dos principais estudos encontrados.

Neste cenário, este estudo teve como objetivo apresentar os métodos profiláticos primários e secundários utilizados nos sangramentos gastrointestinais em Medicina de urgência, bem como suas indicações atuais, baseadas nas melhores evidências disponíveis na literatura.

## PROFILAXIA PRIMÁRIA

### Síndrome da úlcera por estresse

A patogênese da lesão das mucosas relacionadas ao estresse provavelmente está associada à alteração dos mecanismos protetores locais e ao comprometimento da microcirculação da mucosa gástrica, levando à isquemia tecidual<sup>8</sup>. As erosões tornam-se evidentes após 72 horas de internação, porém podem ser encontradas precocemente, como em 5 horas<sup>1</sup>.

Alguns pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e em Unidades de Emergência podem apresentar fatores de risco para o desenvolvimento dessas lesões relacionadas ao estresse. A tabela 1 descreve o perfil desses indivíduos suscetíveis, sendo a presença de coagulopatia e o uso de ventilação mecânica invasiva, os principais fatores associados.

Tabela 1 – Condições e/ou doenças de pacientes em unidades de emergência ou internados em UTI que sugerem maiores benefícios com a profilaxia para úlceras de estresse

Pacientes de UTI com coagulopatias
Necessidade de ventilação mecânica > 48h
Lesões cerebrais (com Glasgow < 9)
Queimaduras (> 35% da área corporal)
Múltiplos traumas, incluindo lesões medulares
Hepatectomia parcial
Estado pré/pós-operatório, especialmente depois de transplante hepático ou renal
Falência hepática aguda
Falência renal aguda
História de úlcera gástrica ou sangramento gastrointestinal anterior

Adaptado de Irwin e Rippe<sup>1</sup>

O manuseio da síndrome da úlcera por estresse baseia-se na prevenção da formação de lesões gástricas precursoras precoces e na prevenção da progressão para sangramento gastrointestinal clinicamente importante<sup>1</sup>.

A farmacoterapia profilática baseia-se no uso de antagonistas do receptor 2 da histamina (cimetidina ou ranitidina), antiácidos, agentes citoprotetores (sucralfato) e inibidores da bomba de prótons (omeprazol).

A Comissão de Farmacoterapia da Sociedade Norte Americana de Sistemas de Saúde desenvolveu *guidelines* para a profilaxia da úlcera por estresse baseados em estudos que compararam o sangramento clinicamente importante que receberam profilaxia

ou placebo<sup>9</sup>. A tabela 2 compila esses estudos e seus respectivos resultados<sup>10-18</sup>.

As doses administradas e as vias de acesso são respectivamente: sucralfato via sonda nasogástrica (1 g a cada 6h ou 1 g a cada 4h); cimetidina por via venosa (EV) 300 mg a cada 6h ou 50 mg/h por via oral (VO) 300 mg a cada 6h; ranitidina EV 50 mg a cada 8h, ou VO 300 mg/dia; omeprazol EV 40 mg a cada 12h ou VO 40 mg/dia<sup>18</sup>.

As complicações secundárias à profilaxia são decorrentes do uso inadequado e/ou em longo prazo, dos inibidores de bomba de próton (IBP), pois ao promover a alcalinização do suco gástrico, facilitam a colonização gástrica e pulmonar<sup>19</sup>. Dentre as complicações destacam-se a infecção entérica por *Clostridium difficile* e a pneumonia nosocomial<sup>3,20</sup>.

Frente essas possíveis intercorrências, o sucralfato, que não altera o pH estomacal e oferece suporte de oxigênio ao tecido<sup>21</sup>, pode ser escolhido em substituição aos IBP.

## PROFILAXIA SECUNDÁRIA

### Hemorragia digestiva alta (HDA)

O tratamento profilático na HDA diminui a incidência de ressangramento, além de reduzir pela metade os custos da internação. Usa-se a endoscopia digestiva alta (EDA), além de método terapêutico, para avaliar e classificar as taxas de ressangramento,

tendo como parâmetro o aspecto da lesão. Após a avaliação inicial, recomenda-se a repetição da EDA em 24s para reavaliação da terapêutica. A classificação mais utilizada na análise desses parâmetros é a de Forrest<sup>7</sup> (Tabela 3).

Outro método para avaliar o risco de ressangramento é o escore de Rockall. O risco será de 5% caso a soma seja 0. Caso seja 8, o risco aumentará para 40% dos pacientes<sup>4</sup> (Tabela 4).

A supressão da acidez gástrica é fundamental no tratamento e profilaxia da HDA. Para tanto, são utilizados os inibidores da bomba de prótons (IBP) e antagonistas do receptor H2, acompanhados ou não de medicação adjuvante<sup>8</sup>.

Leontiadis, Sharma e Howden sugerem a eficácia no uso dos IBP para o manuseio da HDA por úlcera péptica<sup>22</sup>. Em metanálise de 2005, os mesmos autores compararam o uso do tratamento

Tabela 3 – Classificação endoscópica e taxa de ressangramento

Classificação Endoscópica	
Ia	Sangramento em jato proveniente da lesão (55% a 90%)
Ib	Sangramento difuso proveniente da lesão (55% a 90%)
IIa	Presença de coto vascular (43% a 50%)
IIb	Presença de coágulo aderido ao fundo da úlcera (25%)
IIc	Presença de pontos de hematina e fibrina (10%)
III	Ausência de sinais de sangramento (5%)

Adaptado de Forrest, Finlayson e Shearman, 1974<sup>7</sup>.

Tabela 2 – Ensaios clínicos aleatórios sobre profilaxia das úlceras por estresse

Estudo/Tratamento	Nº de Pacientes	% com Sangramento	Valor de p
Zinner e col. <sup>10</sup>			
AR <sub>2</sub> H (cimetidina)	100	14	NS versus sem tratamento
Antiácido	100	5	< 0,005 versus sem tratamento
Sem tratamento	100	20	< 0,005 versus cimetidina
Weigelt e col. <sup>11</sup>			
AR <sub>2</sub> H (cimetidina)	61	5	NA
Antiácido	16	0	NA
Kingsley <sup>12</sup>			
AR <sub>2</sub> H (cimetidina)	124	4,8	NA
Antiácido	125	8,8	NA
Ben-Menachem col. <sup>13</sup>			
AR <sub>2</sub> H (cimetidina)	100	5	NS versus placebo
Sucralfato	100	5	NS versus placebo
Placebo	100	6	
Cook e col. <sup>14</sup>			
AR <sub>2</sub> H (ranitidina)	596	1,7	
Sucralfato	604	3,8	> 0,02 versus AR <sub>2</sub> H
Levy e col. <sup>15</sup>			
AR <sub>2</sub> H (ranitidina)	35	31	
IBP (omeprazol)	32	6	< 0,005 versus AR <sub>2</sub> H
Azevedo e col. <sup>16</sup>			
AR <sub>2</sub> H (ranitidina)	38	10,5	
Sucralfato	32	9,3	
IBP (omeprazol)	38	0	NS versus AR <sub>2</sub> H e sucralfato
Hastings e col. <sup>17</sup>			
Antiácido	51	4	< 0,005
Placebo	49	25	

AR<sub>2</sub>H = antagonista do receptor 2 da histamina; NA = não avaliado; NS = não significativo; IBP = inibidor de bomba de próton  
Adaptado de Spirt e Stanley<sup>9</sup>.

Tabela 4 – Escore de Rockall para análise de risco relacionado à hemorragia digestiva alta

	0	1	2	3
Idade	< 60	60 a 79	80	--
Choque	Sem choque	Taquicardia	Hipotensão	--
PAS	> 100 mmHg	> 100 mmHg	< 100 mmHg	
FC	< 100 bpm	> 100 bpm	>100 bpm	
Comorbidades	Ausente	Ausente	ICC, IC	IR e/ou hepática; neoplasia disseminada
Diagnóstico	Mallory-Weiss	Outros	Neoplasia TGI	--
Estigmas	Nenhum ou pontos escuros	--	Sangue, vaso sangrante, coágulo aderido	--

PAS = pressão arterial sistólica; FC = frequência cardíaca; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IC = insuficiência coronariana; TGI = trato gastrointestinal. Adaptado de *Management of Acute Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding: a national clinical guideline. In Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008.*

endoscópico isolado com o tratamento endoscópico associado à supressão ácida com IBP por via venosa (80 mg EV *in bolus*, seguido por 8 mg/h por 72 h) em altas doses e demonstraram que a supressão da acidez gástrica com IBP reduz o risco de ressangramento e a necessidade de cirurgia. Nos estudos analisados, o omeprazol foi utilizado como método de escolha<sup>22</sup>.

Embora o omeprazol seja o inibidor de bomba de prótons mais utilizado, evidências mostram que o uso do esomeprazol EV em altas doses também reduz a recorrência de sangramento após terapia endoscópica bem sucedida<sup>23,24</sup>.

Segundo Levine, Leontiadis e Sharma, quando comparado aos IBP, o uso de antagonistas H<sub>2</sub> obteve menor eficácia para úlceras gástricas e ineficácia para as úlceras duodenais. Dessa forma, a terapia com IBP em altas doses EV deve ser iniciada logo após o tratamento endoscópico para úlceras pépticas<sup>25</sup>.

A somatostatina é outra opção terapêutica para HDA por úlcera péptica, sendo utilizada como medicação adjuvante na dose de 250 µg em *bolus*, seguido de infusão contínua de 250 a 500 µg/h. O mecanismo de ação do fármaco consiste na redução do fluxo esplâncnico e inibição da secreção gástrica, diminuindo assim, o risco de sangramento persistente. Em caso de ressangramento após o controle inicial por terapêutica endoscópica, recomenda-se a repetição do procedimento<sup>7</sup>.

Outra importante causa de sangramento do trato gastrointestinal é a ruptura de varizes esôfago-gástricas, principal complicação da hipertensão portal. Na terapêutica, a conduta imediata deve ser o uso de fármacos vasoativos, seguido da hemostasia por procedimento endoscópico, sendo a escleroterapia e a ligadura elástica os mais utilizadas<sup>2</sup>.

A profilaxia dos sangramentos causados por varizes esofágicas é dividida em primária e secundária. A prevenção primária está indicada para pacientes portadores de varizes esofágicas de grosso e médio calibre, além das de fino calibre, com sinais da cor vermelha e em pacientes cirróticos<sup>7</sup>.

A profilaxia deve ser realizada com o uso de betabloqueadores não seletivos (propranolol, nadolol), pois a utilização desses fármacos está associada à diminuição das taxas de HDA e de mortalidade em 45% em dois anos. Eles agem na profilaxia através da diminuição do gradiente da pressão venosa hepática em mais de 20% da pressão basal ou sua redução para níveis absolutos menores de que 12 mmHg. Nessa condição as varizes não se desenvolvem e não sofrem rotura<sup>7</sup>.

A profilaxia medicamentosa parece ser tão eficaz quanto à ligadura elástica por EDA, nos pacientes de alto risco para a HDA varicosa<sup>26</sup>.

O uso de antibioticoterapia profilática nos pacientes cirróticos e internados por HDA mostrou diminuição da taxa de infecções e de ressangramento<sup>26,27</sup>.

A prevenção secundária da HDA varicosa é feita através de procedimentos para que não ocorra um novo sangramento. São utilizados os métodos de escleroterapia endoscópica ou ligadura por EDA. O método da ligadura por EDA associado ao uso de betabloqueadores é recomendado como profilático secundário. Em casos específicos, podem-se utilizar betabloqueadores não seletivos combinado a nitrato<sup>26</sup>.

### Hemorragia digestiva baixa (HDB)

A taxa de mortalidade das HDB maciças é de 10% a 15%. Isso reflete a idade avançada desses pacientes, as comorbidades associadas, e a dificuldade de manusear o sangramento do trato gastrointestinal<sup>4</sup>.

A maior parte dos casos de HDB cessa espontaneamente, porém, em pacientes com risco de complicação grave, a terapia deve ser instituída para evitar recorrências<sup>6</sup>. Os tratamentos mais utilizados são procedimentos hemostáticos por colonoscopia e embolização por angiografia transarterial. Para sangramentos mais intensos, opta-se por cirurgia<sup>26</sup>.

### CONCLUSÃO

Na profilaxia primária dos sangramentos do trato gastrointestinal causados por úlcera de estresse, os antagonistas do receptor H<sub>2</sub> (cimetidina, ranitidina) são utilizados como método de escolha, seguidos do sucralfato (agente citoprotetor), antiácidos e inibidores da bomba de prótons.

Comparando-se as recomendações para profilaxia dos sangramentos gastrointestinais contidas no Projeto Diretrizes àquelas contidas no *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) constatou-se que são semelhantes em quase todos os aspectos. Diferem, porém quando ao uso do octreodídeo, sendo esse utilizado para hemostasia dos sangramentos gastrointestinais segundo a diretriz brasileira, apesar de não haver evidências da eficácia do uso para profilaxia de tais sangramentos de acordo com o SIGN. Da mesma forma, é necessária a supressão da acidez gástrica na profilaxia secundária dos sangramentos gastrointestinais. Para tanto, também são utilizados os inibidores da bomba de prótons (omeprazol, esomeprazol). Já os antagonistas H<sub>2</sub> possuem eficácia comprovadamente menor em tal situação.

Nos casos de sangramento por ruptura de varizes esofágicas, uti-

liza-se a escleroterapia e a ligadura elástica por endoscopia digestiva alta como procedimentos terapêuticos e profiláticos. Nesses casos, também está indicado o uso de betabloqueadores e nitrato para prevenção de ressangramento.

## REFERÊNCIAS

1. Irwin RS, Rippe JM. Intensive care Medicine, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 2200.
2. Federação Brasileira de Gastroenterologia. Projeto Diretriz, In: Dani R, Santiago GM. Hemorragias digestivas. São Paulo: AFM e CFM; 2002;3(14):2595.
3. Yachimski PS, Farrell EA, Hunt DP, et al. Proton pump inhibitors for prophylaxis of nosocomial upper gastrointestinal tract bleeding: effect of standardized guidelines on prescribing practice. *Arch Intern Med* 2010;170(9):779-83.
4. Silveira MFBB, Miranda DB, Rehder P, et al. Hemorragia digestiva alta. In: Guimarães HP, Falcão LFR, Orlando JMC, (editores). Guia prático de UTI, 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 709-22.
5. Silveira MFBB, Miranda DB, Rehder P, et al. Hemorragia digestiva alta. In: Guimarães HP, Tallo FS, Lopes RD, Orlando JMC, (editores). Guia de bolso de UTI, 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 202-5.
6. Silva RM, Rizzo CA, Amaral SA. Hemorragia digestiva baixa. In: Guimarães HP, Falcão LFR, Orlando JMC, (editores). Guia Prático de UTI, 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 723-42.
7. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;17(7877):394-7.
8. Yang YX, Lewis JD. Prevention and treatment of stress ulcers in critically ill patients. *Semin Gastrointest Dis* 2003;14(1):11-9.
9. Spirt MJ, Stanley S. Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Nurse* 2006;26(1):18-20.
10. Zinner MJ, Zuidema GD, Smith P, et al. The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153:214-220.
11. Weigelt JA, Aurbakken CM, Gewertz BL, et al. Cimetidine vs antacid in prophylaxis for stress ulceration. *Arch Surg* 1981;116(5):597-601.
12. Kingsley AN. Prophylaxis for acute stress ulcers. Antacids or cimetidine. *Am Surg* 1985;51(9):545-7.
13. Ben-Menachem T, Fogel R, Patel RV, et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. A randomized, controlled, single-blind study. *Ann Intern Med* 1994;121(8):568-75.
14. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med* 1998;338(12):791-7.
15. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, et al. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997;42(6):1255-9.
16. Azevedo JR, Soares MG, Silva G, et al. Prevention of stress ulcer bleeding in high risk patients: comparison of three drugs. *Crit Care Med* 1999;27:A41.
17. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, et al. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med* 1978;298(19):1041-5.
18. Pinho R, Romãozinho JM. Profilaxia de úlceras por stresse numa unidade de cuidados intensivos – Estado da Arte. *J Port Gastroenterol* 2008;15(3):204-12.
19. Tryba M. Prophylaxis of stress ulcer bleeding. A meta-analysis. *J Clinical Gastroenterol* 1991;13(Suppl 2):S44:55.
20. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170(9):772-8.
21. Tryba M, Kulka PJ. Critical care pharmacotherapy. A review. *Drugs* 1993;45(3):338-52
22. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ* 2005;330(7491):568.
23. Lau JY, Leung WK, Wu JC, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Eng J Med* 2007;356(16):1631-40.
24. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(7):455-64.
25. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, et al. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(6):1137-42.
26. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding: a national clinical guideline. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* 2008. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/>. Acesso em 25 de março de 2010.
27. Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopy therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39(3):746-53.

# Hormonioterapia paliativa em câncer de mama: aspectos práticos e revisão da literatura\*

## *Palliative hormonal therapy for breast cancer: a practical review literature*

Jorge Henrique Santos Leal<sup>1</sup>, Daniel Cubero<sup>2</sup>, Auro Del Giglio<sup>3</sup>

\*Recebido da Disciplina de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O câncer de mama é uma doença altamente prevalente em todo o mundo e com elevada taxa de mortalidade. Na doença metastática, o principal objetivo é a palição dos sintomas, com benefício em qualidade de vida e aumento da sobrevida do paciente. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura relacionada à hormonioterapia no tratamento do câncer de mama avançado, com ênfase nos ensaios clínicos com maior impacto científico, além de contextualizar estes estudos com a prática clínica diária.

**CONTEÚDO:** Dentre os diversos tipos de tratamento, a hormonioterapia tem papel fundamental, pois tem bom perfil de toxicidade, elevada eficácia e diversas opções terapêuticas.

**CONCLUSÃO:** A hormonioterapia é um recurso altamente eficaz para o tratamento paliativo do câncer de mama e seu uso mais difundido será certamente encontrado por clínicos gerais que participem do cuidado destas pacientes.

**Descritores:** Câncer de mama, Hormonioterapia paliativa, Inibidor aromatase, Tamoxifeno-fulvestranto.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Breast Cancer is a frequent disease worldwide with a high mortality rate. Care of patients with metastatic disease is mainly focused in palliating symptoms and improving the quality of life of patients. This study has evaluated the most important evidence regarding hor-

monal therapy in metastatic breast cancer in order to come up with a practical approach to the care of these patients.

**CONTENTS:** Among the therapeutic options at this stage, hormonal therapy is very important because of its efficacy, favorable toxicity profile and for the multiple choices of different medications of this type currently available.

**CONCLUSION:** Hormonal therapy is highly effective for the palliative care of breast cancer patients and because of its more widespread use, general internists who also care for these patients may certainly use these medications.

**Keywords:** Aromatase inhibitors, Breast cancer, Hormonal therapy, Tamoxifen/fulvestrand.

### INTRODUÇÃO

Apesar do aumento de diagnósticos precoces, do advento de terapêuticas mais modernas e mais eficazes, o câncer de mama ainda representa a principal causa de mortalidade por neoplasias em mulheres no Brasil e no mundo<sup>1,2</sup>. Quando o tumor recai de forma sistêmica, ou quando ao diagnóstico já existem metástases à distância, as probabilidades de cura são praticamente inexistentes<sup>3</sup>. No Brasil, 2/3 dos casos de câncer de mama já são diagnosticados com doença regionalmente avançada, indicando alta probabilidade de recidiva sistêmica futura, ou metastática<sup>4</sup>. O objetivo deste estudo foi rever as principais publicações no tratamento hormonal paliativo do câncer de mama, além de ressaltar os aspectos práticos relacionados.

### TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

A cura certamente não é um dos objetivos deste tratamento. Mesmo obtendo respostas satisfatórias e longo tempo livre de doença, a grande maioria das pacientes com câncer de mama metastático morre como consequência da doença<sup>5</sup>. Prolongar a sobrevida é um objetivo importante, embora não existam estudos clínicos comparando tratamento clínico (quimioterapia ou hormonioterapia) *versus* suporte clínico exclusivo. As estimativas do benefício em prolongar a sobrevida são feitas indiretamente analisando diversos ensaios clínicos. Metanálise analisando a sobrevida em pacientes submetidas a diversos tipos de terapia sistêmica demonstrou ganhos variando entre 4,2 e 12,5 meses<sup>6</sup>. A sobrevida mediana destes pacientes é em torno de 24 meses, mas pode variar de alguns meses a vários anos<sup>7</sup>. Outro objetivo importante é o controle dos sintomas aliado ao ganho em qualidade de vida<sup>8</sup>. Embora a taxa de resposta demonstre sensibilidade ao tratamento, nem sempre reflete em aumento de sobrevida ou

1. Oncologista Clínico; Mestrando em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) em São Paulo, Santo André, SP

2. Médico Assistente da Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) e Mestre em Medicina pela FMABC. Santo André, SP

3. Titular da Cadeira de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); Livre Docente pela Universidade de São Paulo (USP). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 08 de março de 2010

Aceito para publicação em 10 de junho de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Auro del Giglio

Rua Mariana Correia 369

01444-000 São Paulo, SP

E-mail: sandrabr@netpoint.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

melhora da qualidade de vida dos pacientes, devendo estes ser os critérios adotados para avaliação de eficácia ao tratamento<sup>9</sup>. Baseado nestes princípios e no perfil de baixa toxicidade inerente ao tratamento, a hormonioterapia torna-se um dos pilares no tratamento paliativo de pacientes com câncer de mama avançado, cujo tumor é considerado sensível à terapia antiestrogênica (receptores de estrógeno e progesterona positivos)<sup>10</sup>.

## HORMONIOTERAPIA: TRATAMENTO PALIATIVO

### Principais fármacos

Os primeiros tratamentos clínicos aplicados no tratamento hormonal do câncer de mama avançado tinham como característica baixa eficácia e elevadas toxicidades. Como exemplo está o uso de altas doses de estrógenos, andrógenos e os progestágenos<sup>11-13</sup>. Com o advento de fármacos tão eficazes quanto e com toxicidades mais aceitáveis, estes medicamentos caíram em desuso no cenário da primeira linha de tratamento do câncer de mama metastático<sup>14</sup>.

O tamoxifeno pertence à classe dos SERMS (Modulador Seletivo dos Receptores de Estrogênio) e age ligando-se ao receptor tumoral para estradiol, competindo assim com este hormônio. Pode ser utilizada em pacientes na pré e pós-menopausa. Sua ação é complexa, pois depende do microambiente no qual atua. Por exemplo, o tamoxifeno apresenta além de um efeito antagonístico ao estrogênio em tecido como o mamário, também pode exibir um efeito agonista parcial do estrogênio, o que pode ser benéfico, prevenindo a desmineralização óssea em mulheres após a menopausa, ou maléfico, aumentando o risco de câncer de endométrio e causando fenômenos tromboembólicos. Outros efeitos colaterais são: fogachos, corrimento vaginal, irritação, osteopenia e osteoporose, fraturas patológicas, catarata, dentre outros<sup>15</sup>. Os estudos em doença metastática comprovaram sua eficácia e melhor perfil de toxicidade, quando comparados com tratamentos à base de ablação ovariana ou altas doses de progestágenos<sup>16,17</sup>.

Uma nova classe de fármacos com ação nos receptores de estrogênio, o fulvestranto, aliou-se ao arsenal terapêutico no combate ao câncer de mama avançado. Possui singular mecanismo de ação: liga-se e bloqueia o receptor celular de estrógeno, causando degradação da proteína deste receptor, com consequente inibição da sinalização intracelular<sup>18</sup>. Tem apresentação única (250 mg), sendo aprovada uma aplicação por via muscular a cada 28 dias para pacientes com câncer de mama metastático na primeira linha, ou após falha da primeira ou segunda linhas hormonais<sup>19-21</sup>. Não possui efeito agonista parcial do estrogênio e seus principais efeitos colaterais são: fogachos, náusea, astenia, dor e cefaleia<sup>18</sup>.

Outra classe de fármacos antiestrogênicos são os inibidores da aromatase. A aromatase é uma enzima pertencente à família dos citocromos P450, produto do gene CYP19, altamente expressa na placenta, células da granulosa dos folículos ovarianos e em tecidos não glandulares, incluindo gordura subcutânea, músculo, fígado, cérebro, tecido mamário normal e tumoral. Age catalisando a conversão de androstenediona em estrona e de testosterona em estradiol<sup>22</sup>. No período pós-menopausal, representa 95% da fonte de produção estrogênica, principalmente da conversão no tecido adiposo subcutâneo<sup>23</sup>. Esta classe de fármacos não deve ser usada no período pré-menopausal, pois resulta em aumento da secreção de gonadotropinas, consequência da

redução do retorno de estrogênio para o hipotálamo e hipófise. Como não têm efeito agonista parcial do estrogênio, não apresentam alguns efeitos colaterais do tamoxifeno, como aumento do risco de câncer de endométrio e fenômenos tromboembólicos. Os principais efeitos colaterais são dores musculoesqueléticas, artralgias, fraturas, irritação, dentre outras<sup>24</sup>. Os inibidores da aromatase são classificados como de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, ou 3<sup>a</sup> geração, de acordo com a cronologia, e como tipo 1 e tipo 2, de acordo com o mecanismo de ação. Os tipos 1 são os inibidores esteroides (análogos da androstenediona), e se ligam irreversivelmente à molécula da aromatase, no mesmo local de ligação da androstenediona, sendo então convergidos a intermediadores reacionais. Os tipos 2 são não esteroides, e se ligam de forma reversível à molécula da aromatase. Os mais utilizados na prática clínica atual são os de terceira geração: anastrozol e letrozol (tipo 2); e o examestano (tipo 1). A grande vantagem destes novos inibidores é a maior especificidade, com quase nenhum efeito nos níveis basais de cortisol e aldosterona<sup>22</sup>. A tabela 1 sumariza estes fármacos, suas doses, efeitos colaterais e custos.

### TAMOXIFENO VERSUS INIBIDORES DA AROMATASE

Os primeiros estudos que comparam a eficácia do tamoxifeno com outras terapias endócrinas no tratamento de primeira linha em câncer de mama metastático, incluindo diethylstilbestrol, progestágenos e inibidores da aromatase de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> geração não conseguiram comprovar superioridade em relação ao tamoxifeno. Apesar das críticas aos estudos, o tamoxifeno continuou tendo o melhor controle hormonal possível para o câncer de mama<sup>17,25,26</sup>. No entanto, estudos com inibidores da aromatase de 3<sup>a</sup> geração mostraram benefício em relação ao tamoxifeno como primeira linha metastática, com ganhos em taxa de resposta e tempo para progressão de doença, principalmente os estudos com letrozol<sup>27-29</sup>. No maior deles, com 907 pacientes, o uso do letrozol mostrou ganho absoluto de 10% em taxa de resposta, e de 3,4% em tempo para progressão<sup>27</sup>. Como tratamento de segunda linha metastática, após uso do tamoxifeno, os inibidores da aromatase anastrozol, letrozol e examestano, mostraram-se mais eficazes que o acetato de megestrol. Apesar de um benefício clínico objetivo pequeno, os efeitos colaterais foram menores<sup>30,31</sup>. O tamoxifeno pode ser o fármaco de escolha, todavia, para subgrupos de pacientes como o de mulheres com osteoporose para quem os efeitos protetores ósseos desta medicação são mais interessantes.

### TAMOXIFENO VERSUS FULVESTRANTO E FULVESTRANTO VERSUS INIBIDOR DA AROMATASE

Estudo clínico aleatório, Fase III, duplamente encoberto, comparou a eficácia do fulvestranto (250 mg/mês) versus tamoxifeno (20 mg/dia) em mulheres com câncer de mama metastático, como primeira linha de tratamento hormonal<sup>21</sup>. O tempo para progressão de doença foi semelhante em ambos os grupos, porém o braço do fulvestranto não atingiu os critérios para não inferioridade em relação ao tamoxifeno na análise de intenção de tratamento. Nesta mesma análise, o tamoxifeno foi superior ao fulvestranto em relação à taxa de benefício clínico (62% versus

Tabela 1 – Principais fármacos utilizados no tratamento hormonal paliativo, incluindo seus efeitos colaterais, posologia e custo mensal

Fármacos	Posologias	Efeitos Colaterais (> 10%)	Custo mensal
Letrozol (Femara®)	2,5 mg VO ao dia	Fogachos, artralgia, dores musculoesqueléticas, hipercolesterolemia, edema, cefaleia, constipação, ganho de peso, fadiga, dispnéia, tosse, osteopenia/osteoporose, náusea/vômito.	R\$ 636,89
Anastrozol (Arimidex®)	1 mg VO ao dia	Fogachos, artralgia, dores musculoesqueléticas, tosse, osteopenia/osteoporose, náusea/vômito, edema, cefaleia, tosse, faringite, mudança de humor, angina, hipertensão, eritema cutâneo.	R\$ 590,15
Examestano (Aromasin®)	25 mg VO ao dia	Fogachos, artralgia, náusea, dor abdominal, hipertensão, hiperidrose, fadiga, insônia, cefaleia, depressão, dor, elevação fosfatase alcalina.	R\$ 629,33
Tamoxifeno (Nolvadex®)	20 mg VO ao dia	Fogachos, calores noturnos, retenção hídrica, amenorreia, alteração ciclo menstrual, corrimento vaginal, sangramento vaginal, câncer de colo uterino, náusea, perda de peso, mudança de humor, depressão, fraqueza, faringite.	R\$ 185,57
Goserelina (Zoladex®)	3,6 mg SC a cada 28 dias	Cefaleia, fogachos, redução libido, labilidade emocional, depressão, dor, insônia, vaginite, dispareunia, aumento das mamas, disfunção sexual.	R\$ 707,78
Buserelina (Suprefact Depot®)	3,3 mg/mL a cada 84 dias	Cefaleia, fogachos, redução libido, labilidade emocional, depressão, dor, insônia, vaginite, dispareunia, aumento das mamas, disfunção sexual.	R\$ 510,54
Acetato de megestrol (Megestate®)	160 mg VO ao dia	Hipertensão, dor torácica, edema, palpitações, cefaleia, insônia, dores, depressão, alopecia, ginecomastia, insuficiência adrenal, fogachos, amenorreia, ganho de peso, trombose venosa profunda.	R\$ 218,36
Fulvestranto	250 mg IM mensalmente	Náusea, constipação, erupção cutânea, cefaleia, dor no local da injeção, febre, síndrome gripal, insônia, tontura	R\$ 2945,01

VO = por via oral; SC = por via subcutânea; IM = por via muscular

54,3%;  $p = 0,026$ ), tempo para falha do tratamento (7,8 *versus* 5,9 meses;  $p = 0,026$ ) e sobrevida global (38,7 *versus* 36,9 meses;  $p = 0,04$ ). Quando avaliado apenas população com sensibilidade à hormonioterapia (receptores estrógeno e progesterona positivos), cerca de 80% das pacientes do estudo, estes benefícios deixaram de existir, concluindo que o fulvestranto é um fármaco tão eficaz quanto o tamoxifeno neste cenário<sup>21</sup>.

No cenário da segunda linha de tratamento hormonal sistêmico, em pacientes já expostos previamente ao tamoxifeno, dois estudos de Fase III compararam a eficácia do fulvestranto (250 mg/mês) com anastrozol (1 mg/dia)<sup>19,20</sup>. Análise combinada destes dois estudos, planejada prospectivamente, mostrou o fulvestranto tão eficaz quanto o anastrozol em termos de tempo para progressão de doença (5,5 *versus* 4,1 meses), resposta objetiva, duração mediana de resposta e taxa de benefício clínico<sup>32</sup>. Outro estudo Fase III avaliou a eficácia do fulvestranto em comparação ao examestano em pacientes com câncer de mama metastático expostos previamente a um inibidor da aromatase não esteroide<sup>33</sup>. Neste estudo, cerca de 60% das pacientes receberam pelo menos duas linhas hormonais prévias. O esquema de fulvestranto utilizado foi dose de ataque seguido de manutenção mensal (500 mg D0; 250 mg D14; 250 mg D28), baseado em estudos farmacocinéticos que demonstraram atingir mais precocemente a concentração plasmática média do fármaco (de 3-6 meses para 1 mês)<sup>34</sup>. Os resultados revelaram tempo para progressão de doença de 3,7 meses em ambos os grupos, taxa de resposta global 7,4% *versus* 6,7% ( $p = 0,736$ ) e taxa de benefício clínico 32,2% *versus* 31,5% ( $p = 0,853$ ) para fulvestranto de examestano, respectivamente<sup>33</sup>. Baseado nestes resultados e de estudos farmacocinéticos, alguns estudos com diferentes posologias desta medicação estão em andamento. O estudo CONFIRM teve seus resultados recentemente apresentados em importante congresso internacional sobre câncer de mama. Trata-se de um ensaio clínico aleatório,

duplamente encoberto, Fase III, onde 736 mulheres com câncer de mama metastático que progrediram após primeira linha hormonal (tamoxifeno ou inibidor da aromatase), foram aleatorizadas entre fulvestranto 250 mg/mês *versus* 500 mg/mês<sup>35</sup>. Os resultados demonstraram benefício para a dose maior em termos de tempo para progressão de doença (HR = 0,80;  $p = 0,006$ ), porém sem benefício significativo em termos de taxa de resposta global (13,8% *versus* 14,6%;  $p = 0,795$ ), taxa de benefício clínico (45,6% *versus* 39,6%;  $p = 0,10$ ) e sobrevida global (HR = 0,84;  $p = 0,091$ ). As toxicidades foram semelhantes, sem detrimento na qualidade de vida das pacientes<sup>35</sup>. Este estudo abre portas para novos ensaios clínicos com esta nova posologia do fulvestranto.

## ANÁLOGOS DOS HORMÔNIOS LIBERADORES DE HORMÔNIO LUTEINIZANTE (LHRH)

Em mulheres na pré-menopausa, outra forma eficaz de hormonioterapia paliativa é a depleção estrogênica através da ablação ovariana (cirurgia ou radioterapia) ou supressão ovariana com uso de análogos LHRH<sup>36</sup>. Os seus análogos são fármacos cujo principal mecanismo de ação está em estimular continuamente o eixo hipotálamo-hipofisário para liberação de hormônio luteinizante (LH). Após um período inicial de estímulo constante, ocorre um retorno negativo na produção dos LH e FSH (hormônio folículo-estimulante) com consequente redução dos níveis de estrógeno produzidos pelos ovários<sup>37</sup>. Estudos que compararam estas abordagens com o uso do tamoxifeno na primeira linha metastática mostraram resultados semelhantes com melhor perfil de toxicidade para o tamoxifeno isolado<sup>16,38</sup>. A associação de análogos LHRH com tamoxifeno mostrou ser mais eficaz do que apenas supressão ovariana na primeira linha metastática, com benefício em taxa de resposta, sobrevida livre de doença e sobrevida global<sup>39</sup>. Quando esta associação foi comparada com tamoxifeno

isolado, os resultados foram mais favoráveis para o tratamento combinado, com benefício significativo em taxa de resposta, sobrevida livre de doença e global, com toxicidades aceitáveis<sup>40</sup>, confirmando que o tratamento combinado (supressão ou ablação ovariana associado ao tamoxifeno) pode ser recomendado na primeira linha de hormonioterapia paliativa na pré-menopausa. O uso de inibidores da aromatase neste cenário ainda é considerado uma prática experimental.

## HORMÔNIOS ESTEROIDAIIS

Baseado nos estudos já citados, mulheres com câncer de mama sensível à terapia anti-hormonal, sem doença visceral sintomática, que obtiveram resposta duradoura, podem ainda ser submetidas às estratégias mais antigas de tratamento<sup>11-13</sup>. Dentre elas, a mais atrativa é a opção dos progestágenos<sup>13</sup>. O acetato de megestrol é o principal agente desta classe, cujo mecanismo de ação ainda é pouco conhecido<sup>41</sup>. A dose aprovada é 160 mg ao dia, já foram observadas doses maiores, porém sem benefício clínico comprovado, acarretando maiores efeitos colaterais<sup>17,30,42,43</sup>. De interesse histórico ressalta-se que no passado usaram-se derivados estrogênicos como o DES ou estrógenos em altas doses<sup>14</sup>.

## CONCLUSÃO

O câncer de mama é uma doença sensível a diversos tipos de terapêutica sistêmica, necessitando de uma abordagem orientada e baseada em evidência científica para o sucesso do tratamento. Com base nos tópicos discutidos no presente estudo, mulheres com câncer de mama metastático sensíveis à hormonioterapia (com expressão dos receptores de estrogênio e progesterona) devem receber tratamento hormonal em algum período. Na pós-menopausa, as evidências científicas mostram que os inibidores da aromatase são superiores ao tamoxifeno e com eficácia semelhante ao fulvestranto, o qual tem eficácia semelhante ao tamoxifeno. O acetato de megestrol é um fármaco ativo, podendo ser reservado a pacientes não candidatas à quimioterapia como 3ª ou 4ª linha de tratamento. Assim sendo, as pacientes devem ser expostas a todas estas possibilidades terapêuticas de forma sequencial. Na pré-menopausa, o tamoxifeno é a base do tratamento, podendo ser associado aos análogos LHRH ou a ablação ovariana (Figura 1). Não existem estudos clínicos com nível de evidência que permitam a indicação rotineira dos inibidores da aromatase associados à supressão ou ablação ovariana na pré-menopausa. A tabela 2 sumariza os principais ensaios clínicos aleatorizados e metanálises abordadas neste estudo.

Tabela 2 – Ensaios clínicos aleatórios e metanálises de hormonioterapia paliativa para câncer de mama.

Referências	Intervenções	N	QT (%)	Desfecho Primário	Desfecho Secundário
Mouridsen e col. <sup>27</sup>	Letrozol 2,5 mg <i>versus</i> TAM 20mg	907	34%	TPD: HR:0,70 (p = 0,0001)	TRO: 30% <i>versus</i> 20% (p = 0,0006) TBC: 49% <i>versus</i> 38% (p = 0,001)
Nabholtz e col. <sup>28</sup>	Anastrozol 1 mg <i>versus</i> TAM 20mg	353	27%	TRO: 21% <i>versus</i> 17% (NS)	TPD: 11,1 <i>versus</i> 5,6 meses (p = 0,005)
Bonneterre e col. <sup>29</sup>	Anastrozol 1 mg <i>versus</i> TAM 20mg	668	23%	TPD: 8,2 <i>versus</i> 8,3 meses (NS)	TRO: 23,9% <i>versus</i> 32,6% (NS)
Howell e col. <sup>21</sup>	Fulvestranto 250 mg <i>versus</i> TAM 20 mg	587	24%	TPD: 6,8 <i>versus</i> 8,3 meses (NS)	TRO: 31,6% <i>versus</i> 33,9% (NS)
Robertson e col. <sup>32</sup>	Fulvestranto 250 mg <i>versus</i> Anastrozol 1 mg	851	52%	TPD: 5,5 <i>versus</i> 4,1 meses (p = 0,48)	TRO: 19,2% <i>versus</i> 16,5% (p = 0,31) DR: 16,7 <i>versus</i> 13,7 meses (p < 0,01)
Stephen Chia e col. <sup>33</sup>	Fulvestranto LD (500 mg D0, 250 mg D14, 250 mg D28) <i>versus</i> Examestano 25 mg	693	70%	TPD: 3,7 <i>versus</i> 3,7 meses (p = 0,653)	TRO: 7,4% <i>versus</i> 6,7% (p = 0,736) TBC: 32,2% <i>versus</i> 31,5% (p = 0,853)
Klijn e col. <sup>39</sup>	TAM + LHRH <i>versus</i> LHRH	506	30-60%	SG: HR 0,78 (p = 0,02)	SLP: HR 0,70 (p = 0,0003) TRO: 39% <i>versus</i> 30% (p = 0,03)
Klijn e col. <sup>40</sup>	TAM + LHRH <i>versus</i> TAM <i>versus</i> LHRH	161	18%	TRO: 48% <i>versus</i> 34% <i>versus</i> 28% (p = 0,11)	SLP: 9,7 <i>versus</i> 6,3 <i>versus</i> 5,6 meses (p = 0,03) SG: 3,7 <i>versus</i> 2,5 <i>versus</i> 2,9 anos (p = 0,01)
Muss e col. <sup>17</sup>	TAM 20 mg <i>versus</i> Megestate 1000 mg	182	25-34%	TRO: 17% <i>versus</i> 34% (p = 0,01)	SG: 24 <i>versus</i> 33 meses (p = 0,09)
Dombernowsky e col. <sup>30</sup>	Letrozol 2,5 mg <i>versus</i> Megestate 160 mg	363	10-22%	TRO: 24% <i>versus</i> 16% (p = 0,04)	SG: 25,3 <i>versus</i> 21,5 meses (p = 0,15)

NA = não aplicado; TRO = taxa resposta objetiva; TPD = tempo progressão doença; SLP = sobrevida livre de progressão; NS = não significante; DR = duração resposta; SG = sobrevida global; TBC = taxa benefício clínico; IA = inibidor de aromatase; TAM = tamoxifeno; LHRH = hormônio liberador do hormônio luteinizante.

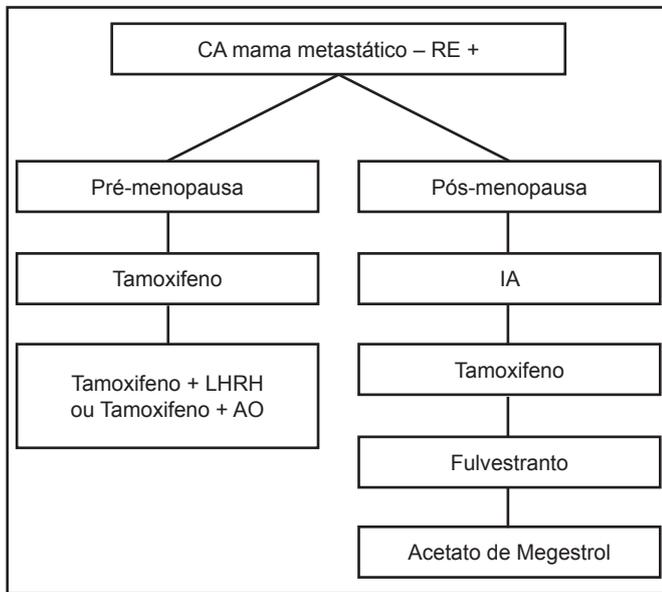


Figura 1 – Algoritmo da hormonioterapia paliativa do câncer de mama  
RE = receptor estrógeno; IA = inibidor aromatase; LHRH = hormônio liberador  
hormônio luteinizante; AO = ablação ovariana.

## REFERÊNCIAS

- Incidências de Câncer no Brasil – Estimativas 2010. INCA – Instituto Nacional do Câncer.
- SEER – Surveillance Epidemiology and End Results, National Cancer Institute. Estimated New Cancer Cases and Deaths for 2009. <http://seer.cancer.gov>.
- Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, et al. Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003;21(9):1825-35.
- Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol* 2001;19(Suppl 18):118S-24S.
- Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2197-205.
- Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, et al. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):1780-91.
- Vogel CL, Azevedo S, Hilsenbeck S, et al. Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. *Cancer* 1992;70(1):129-35.
- Coates A, Gebiski V, Bishop JF, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med* 1987;317(24):1490-5.
- Burzykowski T, Buysse M, Piccart-Gebhart MJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1987-92.
- Taylor SG 4<sup>th</sup>, Gelman RS, Falkson G, et al. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. *Ann Intern Med* 1986;104(4):455-61.
- Smith IE, Ford HT, Gazet JC, et al. Premarin in the management of metastatic breast carcinoma in post-menopausal patients. *Clin Oncol* 1979;5(2):159-62.
- Coombes RC, Dearnaley D, Humphreys J, et al. Danazol treatment of advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1980;64(10-11):1073-6.
- Tchekmedyan NS, Tait N, Abrams J, et al. High-dose megestrol acetate in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1988;15(2 Suppl 1):44-9.
- Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, et al. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1981;304(1):16-21.
- Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348(7):618-29.
- Crump M, Sawka CA, DeBoer G, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44(3):201-10.
- Muss HB, Case LD, Atkins JN, et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1630-8.
- Robertson JF. Fulvestrant (Faslodex) -- how to make a good drug better. *Oncologist* 2007;12(7):774-84.
- Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3396-403.
- Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3386-95.
- Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1605-13.
- Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*, 2003;348(24):2431-42.
- Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(3):881-94.
- Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7(9):2620-35.
- Gale KE, Andersen JW, Tormey DC, et al. Hormonal treatment for metastatic breast cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group Phase III trial comparing aminoglutethimide to tamoxifen. *Cancer* 1994;73(2):354-61.
- Falkson CI, Falkson HC. A randomised study of CGS 16949A (fadrozole) versus tamoxifen in previously untreated postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1996;7(5):465-9.
- Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2596-606.
- Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3758-67.

29. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3748-57.
30. Dombornowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16(2):453-61.
31. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19(4):3357-66.
32. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: A prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98(2):229-38.
33. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1664-70.
34. Robertson JF, Erikstein B, Osborne KC, et al. Pharmacokinetic profile of intramuscular fulvestrant in advanced breast cancer. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(8):529-38.
35. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. CONFIRM: a Phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; Abstract 25. Available at: [http://www.abstracts2view.com/sabcs09/view.php?nu=SABCS09L\\_1633](http://www.abstracts2view.com/sabcs09/view.php?nu=SABCS09L_1633).
36. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;16(3):994-9.
37. Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991;324(2):93-103.
38. Sawka CA, Pritchard KI, Shelley W, et al. A randomized crossover trial of tamoxifen versus ovarian ablation for metastatic breast cancer in premenopausal women: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial MA.1. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44(3):211-5.
39. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):343-53.
40. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(11):903-11.
41. Mattsson W. Current status of high dose progestin treatment in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1983;3(2):231-5.
42. Muss HB, Case LD, Capizzi RL, et al. High- versus standard-dose megestrol acetate in women with advanced breast cancer: a phase III trial of the Piedmont Oncology Association. *J Clin Oncol* 1990;8(11):1797-805.
43. Kornblith AB, Hollis DR, Zuckerman E, et al. Effect of megestrol acetate on quality of life in a dose-response trial in women with advanced breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2081-9.

# Efeitos adversos no sistema nervoso central dos fármacos antiepiléticos em idosos\*

## *Adverse effects on the central nervous system by antiepileptic drugs in elderly*

Brígida Caroline Saraiva Barreto<sup>1</sup>, Paulo Sérgio Massabki<sup>2</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Os principais efeitos adversos de medicamentos abordados neste estudo abrangem desde cefaleia até atrofia cerebral, mostrando a importância e as peculiaridades do paciente geriátrico. Para esta faixa etária, não basta estudar o efeito do fármaco isoladamente, pois os pacientes idosos geralmente fazem uso de diversos medicamentos ao mesmo tempo, para diversas doenças. Além do mais possuem, pela própria idade, alterações fisiológicas as quais alteram a absorção e farmacocinética de alguns fármacos. Desta forma, é importante avaliar e medicar cada paciente de acordo com suas necessidades e alterações. O objetivo deste estudo foi levantar os principais efeitos adversos no sistema nervoso central (SNC) decorrentes do uso de antiepiléticos em idosos.

**CONTEÚDO:** Foi realizada uma revisão bibliográfica, utilizando-se os bancos de dados do MedLine, *Drugs & Aging*, LILACS, Bireme, *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, *Epilepsy Research*, por meio das palavras-chave: efeitos adversos, fármacos antiepiléticos, idosos, sistema nervoso central. Foram procurados estudos originais e revisões sobre as abordagens dos efeitos adversos no SNC por anticonvulsivantes em idosos, que datam de 1997 até 2008. Também foram pesquisadas por via eletrônica as referências bibliográficas da SciElo para complementar o estudo, assim como pesquisa no livro de Farmacologia Terapêutica, dados que datam de 1997 até 2009.

**CONCLUSÃO:** Foram observados significativos efeitos adversos no SNC por fármacos antiepiléticos utilizados em idosos, principalmente devido ao fato deles apresentarem diferenças orgânicas na absorção e na sua eliminação.

**Descritores:** Efeitos adversos, Fármacos antiepiléticos, Idosos, Sistema nervoso central.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The main adverse effects raised in this review may go from a headache to brain atrophy, showing the importance and uniqueness of the geriatric patient. For this age group is not enough study the effect of the drugs separately because patients generally make use of various medications at the same time, for various diseases. Moreover own age have the physiological changes which alter the absorption and pharmacokinetics of the drug. So, is important to assess and medicate each patient according to their needs and changes. The objective of this study was intends to raise the main adverse effects on the central nervous system (CNS) due antiepileptic drugs in the elderly.

**CONTENTS:** A literature review was did by the MedLine, *Drugs & Aging*, LILACS, Bireme, *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, *Epilepsy Research*, using the keywords: adverse effects, antiepileptic drugs, elderly, and central nervous system. Were searched for original studies and reviews about the approaches of CNS side effects of anticonvulsants in the elderly, dating from 1997 until 2008. Were also surveyed by the electronic search of bibliographic references SciElo to complement the literature review as well as research in the book of *Pharmacology Therapeutics*, data dating from 1997 to 2009.

**CONCLUSION:** They raised significant adverse effects on the central nervous system by antiepileptic drugs used in the elderly, mainly due to the fact that organic elderly showed differences in absorption and your elimination.

**Keywords:** Adverse effects, Antiepileptic drugs, Central nervous system, Elderly.

### INTRODUÇÃO

Os fármacos antiepiléticos podem atuar eficientemente em casos de epilepsias parciais, outros em epilepsias generalizadas e outros, ainda, no tratamento de distúrbios afetivos bipolares, neuralgia do trigêmeo, entre outros. O medicamento deve atuar de forma a possibilitar melhora das crises sem, contudo, produzir efeitos adversos significativos no sistema nervoso central (SNC) ou em outros órgãos<sup>1</sup>. Porém não é sempre o que ocorre, pois efeitos adversos são observados principalmente quando se trata de pacientes que possuem como próprio fator de risco a idade avançada, além de comorbidade e polifarmácia<sup>2,3</sup>.

A população mundial está crescendo, e os idosos (acima de 65 anos) já representam um percentual significativo de demandas para os serviços de saúde. A idade tem considerável influência no

1. Graduanda (4º Ano) de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil

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

Apresentado em 17 de dezembro de 2009

Aceito para publicação em 12 de abril de 2010

Endereço para correspondência:

Brígida Caroline Saraiva Barreto

Rua José Piragibe, 228/ 31A - Butantã

05585-040 São Paulo, SP

Fones: (11) 6798-7644 - (13) 8818-7919

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

processo de farmacocinética, o que necessita ajuste de dose ou alterações na via de administração do fármaco. Apenas a idade é uma das graves contribuições para variações farmacocinéticas, farmacodinâmicas e efeitos adversos. Outros fatores incluem fragilidade física, comorbidades, influência da dieta e interações medicamentosas<sup>4,5</sup>.

Mensurar sobre antiepiléticos em estudos na população de idosos é crucial. Um dos maiores problemas que são encontrados no tratamento são as interações medicamentosas entre anticonvulsivantes e outros medicamentos, o que interfere no seu metabolismo<sup>6</sup>.

Os fármacos antiepiléticos atuam no SNC na excitabilidade neuronal, condutância do  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ou  $\text{Ca}^{++}$ , ou atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato ou outros neurotransmissores<sup>7</sup>. Atualmente, considera-se que o neurotransmissor inibitório, o ácido GABA, desempenha um papel fundamental no controle dos eventos epiléticos. Ao se alterarem experimentalmente os níveis desse neurotransmissor, observam-se, pela sua diminuição, manifestações do tipo convulsivas, e, pelo aumento, ação antiepilética em geral. Agentes como os barbitúricos, benzodiazepínicos por ação direta nos receptores, alteram os níveis do neurotransmissor GABA, como por exemplo, o ácido valpróico que age em parte aumentando os níveis desse neurotransmissor. Nesse sentido, a vigabatrina age inibindo a enzima GABA transaminase que degrada o GABA e a tiagabina que reduz a recaptção neuronal de GABA<sup>1</sup>. Já em relação à inibição das funções dos canais de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ , a análise eletrofisiológica de neurônios individuais durante convulsões parciais exhibe um padrão de disparo neuronal caracterizado por despolarização e disparo de potenciais de ação de alta frequência. Fármacos antiepiléticos como carbamazepina, lamotrigina, ácido valpróico e fenitoína inibem os potenciais de ação de frequência. A inibição dos disparos de alta frequência é mediada pela redução da capacidade dos canais de  $\text{Na}^+$  em recuperar seu estado de inativação (período refratário). Dessa forma, reduz o número de canais disponíveis para gerar potenciais de ação. A comparação do eletroencefalograma (EEG) e de registros intracelulares (neurônios talâmicos) durante crise generalizada de ausência mostra que a geração de 3 por segundo de “pontas e ondas” é uma forma específica de canais de  $\text{Ca}^{2+}$  controlados pela voltagem, o baixo limiar de corrente T. O principal mecanismo de ação antiepilética de fármacos (etossuximida, trimetadiona e ácido valpróico) nas crises de ausência é a inibição de corrente T. Portanto, o mecanismo comum de ação de antiepiléticos é a inibição dos canais de  $\text{Na}^+$  controlados pela voltagem nas crises parciais e a inibição dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  controlados pela voltagem nas crises de ausência<sup>1</sup>.

Os efeitos adversos são classificados de acordo com a dose-dependente (toxicidade relacionada à dose) ou idiossincráticos (toxicidade relacionada à substância, independente da dose). Essa classificação é importante para o tratamento dos efeitos adversos<sup>7</sup>. Os fármacos antiepiléticos apresentam efeitos adversos mais comuns no SNC, pele/tecido conjuntivo e gastrointestinal/hepáticas. Geralmente esses efeitos adversos aparecem no início do tratamento e costumam ser revertidos ambulatorialmente. Apenas nos casos de reações sistêmicas, é necessário a internação em ambiente hospitalar, onde a medicação antiepilética deverá ser interrompida abruptamente, podendo precipitar o descontrole

das crises epiléticas<sup>7</sup>. Os principais antiepiléticos são: fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico e barbitúricos.

O objetivo deste estudo foi rever diversos efeitos adversos no SNC causados pelos principais fármacos antiepiléticos em pacientes idosos.

## FENITOÍNA

### Propriedades antiepiléticas

A fenitoína (difenilidantoína ou 5,5-difenildantoína) foi indicada como fármaco antiepilético, após estudos experimentais de Putnam e Merrit em 1937, quando demonstraram sua ação em animais, pela utilização do choque eletro-convulsivo. Não apresenta ação hipnótica. Apresenta, quando administrada em animais adultos a propriedade de limitar o desenvolvimento de convulsões máximas, por impedir o espalhamento da descarga convulsiva. Ao contrário de outros fármacos como o fenobarbital, a fenitoína não eleva o limiar para convulsões induzidas pelo choque eletro-convulsivo, ou por fármacos convulsivantes como estricnina, picrotoxina ou pentilenotetrazol. Seu efeito mais significativo em animais é o de modificar o padrão de convulsões induzido pelo eletrochoque máximo. Nesse caso, é capaz de abolir a fase de convulsão tônica<sup>1</sup>.

### Mecanismo de ação

O principal local de ação da fenitoína parece localizar-se no córtex motor, onde a disseminação da atividade epilética é inibida. Possivelmente por promover o efluxo do sódio dos neurônios, a fenitoína tende a estabilizar o limiar frente à hiperexcitabilidade causada por estimulação excessiva, ou por alterações ambientais capazes de reduzir o gradiente de sódio da membrana. Isso inclui a redução da potenciação pós-tetânica no nível das sinapses. A perda da potenciação pós-tetânica previne a lesão de áreas corticais adjacentes por parte de focos epiléticos corticais. A fenitoína reduz a atividade máxima dos núcleos do tronco cerebral, responsáveis pelo componente tônico das convulsões tônico-clônicas (grande mal)<sup>8</sup>.

### Farmacocinética

A propriedade de baixa solubilidade em água e caráter ácido, afeta a velocidade e o teor de absorção da fenitoína, administrada por via oral ou muscular. A meia-vida de absorção pode variar de 1 a 2,8 horas. A metabolização é realizada principalmente no fígado, pelo sistema enzimático citocromo P450 (isoformas CYP2C9/10 e CYP2C19). A principal forma de cessação de atividade é decorrente dessa metabolização, sendo que menos que 5% de uma dose é eliminada em forma de fármaco inalterado<sup>1</sup>.

### Uso terapêutico

É um fármaco de primeira escolha em casos de epilepsias parciais (focal) e em casos de epilepsias generalizadas do tipo tônico-clônicas. Frequentemente é utilizado associado a outros fármacos anticonvulsivantes em epilepsia do tipo pequeno mal (ausências), pois os fármacos utilizados nesses casos podem ocasionalmente precipitar quadros do tipo grande mal epilético (tônico-clônicas). Apesar de não disponíveis no mercado nacional, ainda são utilizadas como antiepiléticos a mefenitoína (3-metil-5,5-fenilidantoína) e a etotoína (3-etil-5-fenilidantoína)<sup>1</sup>.

**Efeitos adversos**

Os principais efeitos adversos observados na fenitoína são: ataxia, nistagmo, sonolência, hirsutismo, gengivite, eritema, *lupus-like*, discrasias sanguíneas e hepatotoxicidade<sup>9</sup>.

**CARBAMAZEPINA****Propriedades antiepiléticas**

Foi sintetizada por Geigy por volta de 1950 e sua ação antiepilética em animais foi descrita em 1963. Introduzida como antiepilética na Europa, inicialmente, e somente após 1974 foi aprovado o seu uso nos Estados Unidos da América. O espectro anticonvulsivante em animais é diferente daquele demonstrado para a difenilidantoína e para o fenobarbital. Em doses de 7,5 mg/kg, bloqueia as convulsões máximas induzidas por eletrochoque, em 50% dos animais; para o eletrochoque mínimo, a dose é de 9,8 mg/kg e para as convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol é de 16 mg/kg, quando administrada por via intraperitoneal<sup>1</sup>.

**Mecanismo de ação**

O mecanismo de ação da carbamazepina, a substância ativa de tegretol, só foi parcialmente elucidado. Ela estabiliza a membrana do nervo hiperexcitado, inibe a descarga neuronal repetitiva e reduz a propagação sináptica dos impulsos excitatórios. Considera-se que a prevenção de estímulos repetitivos dos potenciais de ação sódio-dependentes na despolarização dos neurônios via bloqueio do canal de sódio voltagem-dependente pode ser o principal mecanismo de ação. Enquanto a redução da liberação de glutamato e a estabilização das membranas neuronais podem ser consideradas responsáveis principalmente pelos efeitos antiepiléticos, o efeito depressivo no *turnover* (quantidade metabolizada) de dopamina e noradrenalina poderia ser responsáveis pelas propriedades antimaniacas da carbamazepina<sup>10</sup>.

**Farmacocinética**

O fármaco é praticamente insolúvel em água e sua absorção por via oral é lenta. O pico de concentração plasmática se observa após 4 ou 8 horas da administração oral. A via predominante de metabolismo em humanos envolve a conversão ao metabólito ativo 10, 11-epóxido, o qual é excretado principalmente na urina na forma de glicoronídeos. A isoforma do citocromo hepático P450, que é responsável pela biotransformação da carbamazepina, é CYP3A4. Carbamazepina é também inativada por conjugação e hidroxilação<sup>1</sup>.

**Uso terapêutico**

Pela baixa toxicidade e relativa ausência de efeitos adversos, a carbamazepina é considerada um dos mais importantes fármacos antiepiléticos de primeira escolha, para uso a partir do terceiro ano de vida. É de grande utilidade no tratamento de epilepsias generalizadas do tipo grande mal e também das epilepsias parciais com sintomatologia complexa (psicomotoras ou focais de lobo temporal). Apresenta além da ação antiepilética, ação sedativa e também vem sendo usada no tratamento de distúrbio afetivo bipolar. É utilizada na clínica para o alívio da neuralgia do trigêmeo. Pode ser administrada em combinação com a fenitoína ou fenobarbital<sup>1</sup>.

**Efeitos adversos**

Os principais efeitos adversos observados na carbamazepina são: diplopia, visão borrada, tontura, cefaleia, sonolência, eritema, agranulocitose, hepatotoxicidade<sup>9</sup> e hipertrigliceridemia<sup>11</sup>.

**ÁCIDO VALPRÓICO****Propriedades antiepiléticas**

O estabelecimento de sua atividade antiepilética, por volta de 1964, decorreu de forma casual, ao se utilizar esse fármaco para dissolver outras substâncias que seriam testadas farmacologicamente. Quando administrado em animais de laboratório, elevam os níveis cerebrais de neurotransmissor inibitório, o ácido  $\gamma$ -aminobutírico. Assim, sua ação anticonvulsiva parece se correlacionar com a elevação dos níveis desse neurotransmissor. Após a administração do ácido valpróico em animais de laboratório observa-se, após uma hora, elevação de até 60% nos níveis cerebrais de GABA, sem se observar alterações significativas nos níveis de ácido glutâmico, ácido aspártico ou de glicina. Esse efeito se deve, ao menos em parte, à inibição da enzima metabolizadora do GABA, a gaba-transaminase. As investigações iniciais com esse composto demonstraram que protege camundongos, ratos, gatos e cães de convulsões induzidas por eletrochoque e por pentilenotetrazol<sup>1</sup>.

**Mecanismo de ação**

O mecanismo de ação do ácido valpróico/valproato de sódio ainda não é conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro<sup>12</sup>.

**Farmacocinética**

Estudando-se a farmacocinética do ácido valpróico, observou-se, em voluntários, após a administração de 400 mg, por via oral, uma completa e rápida absorção, sendo que a alimentação pode ocasionar retardamento dessa absorção. O pico de nível plasmático é atingido entre 0,5 e 2 horas após a administração oral. A meia-vida de eliminação varia de aproximadamente 8 a 15 horas. Algumas evidências apontam para o fato de que o ácido valpróico pode inibir a atividade de enzimas do sistema microsômico hepático (CYP2C9, CYP2C19). Assim, a associação desse fármaco com outros que sejam metabolizados no fígado deve ser feita com critério, considerando as possíveis interações. A sua principal via de ativação é a via de conjugação com o ácido glicurônico. A eliminação do fármaco inalterado por via renal é insignificante<sup>1</sup>.

**Uso terapêutico**

Na prática clínica, o ácido valpróico tem mostrado ser efetivo nas convulsões generalizadas de todos os tipos. A melhor resposta terapêutica, entretanto, parece ser nas crises mioclônicas e nas crises de ausência. Sua eficácia nas crises parciais é menos evidente e sua utilização nesses casos é feita associando-se outros antiepiléticos<sup>1</sup>. Assim como a carbamazepina, hoje em dia tem sido muito utilizado na Psiquiatria como estabilizador do humor também, no tratamento do distúrbio afetivo bipolar.

**Efeitos adversos**

Os principais efeitos adversos observados no ácido valpróico são: alopecia, aumento do peso corporal, tremores, náuseas, vômitos, hepatotoxicidade, pancreatite e encefalopatia<sup>9</sup>.

**BARBITÚRICOS****Propriedades antiepiléticas**

Os barbitúricos foram os primeiros medicamentos empregados de forma efetiva no controle dos quadros convulsivos. Sintetizados em 1864 a partir da condensação do ácido malônico com a ureia, o ácido barbitúrico não apresenta, entretanto, nenhuma atividade farmacológica. A atividade hipnótica e anticonvulsivante somente se verifica ao se substituir os hidrogênios do carbono 5 da estrutura do ácido por radicais alcoílicos ou arilas. O fenobarbital (feniletilmalonil ureia) foi introduzido no arsenal terapêutico em 1912 e, juntamente com o desoxibarbitúrico primidona (feniletilmalonil desoxiuréia), constituem os dois mais importantes barbitúricos utilizados para o tratamento das epilepsias<sup>1</sup>.

**Mecanismo de ação**

Seu mecanismo de ação é semelhante ao dos benzodiazepínicos (BZD). Atuam também em nível de receptores GABA, embora em locais diferentes dos BDZ, uma vez que não ocorre antagonismo competitivo entre si<sup>13</sup>.

**Farmacocinética**

A absorção dos barbitúricos após administração oral é completa, apesar de lenta. Parte do fármaco absorvido é eliminada por excreção renal (10% a 25%); grande parte é metabolizada no fígado, pelo sistema de enzimas microsômicas. A principal isoforma do citocromo P450 é CYP2C9, e as secundárias são CYP2C19 e 2E1. A primidona é convertida no fígado a dois metabólitos ativos: o fenobarbital e a feniletilmalonamida. O efeito anticonvulsivante da primidona decorre de ação do fármaco e também dos dois metabólitos ativos<sup>1</sup>.

**Uso terapêutico**

Os barbitúricos são fármacos empregados para tratamento de quase todos os tipos de epilepsia. Tanto as epilepsias generalizadas do tipo tônico-clônicas e mioclônicas como as epilepsias parciais podem ser controladas com o emprego dos barbitúricos. O fenobarbital é ainda empregado para controle de convulsões febris da infância. Possui um efeito antiepilético marcante, em doses que não induzem excessiva sedação<sup>1</sup>.

**Efeitos adversos**

Os principais efeitos adversos observados no barbitúrico são: sonolência, irritabilidade, distractibilidade, depressão, alteração da libido, eritema cutâneo e hepatotoxicidade<sup>9</sup>.

**EFEITOS ADVERSOS GERAIS DOS ANTIEPILÉTICOS**

Todos os fármacos antiepiléticos podem causar efeitos adversos no SNC, principalmente sonolência, seguidas de nistagmo, ataxia, irritabilidade, vertigem, instabilidade, cefaleia, tremor, outros sinais extrapiramidais; diplopia, outros transtornos oculares,

acometimento da função mental, segundo o *Collaborative Group for Epidemiology of Epilepsy* em 1986<sup>7</sup>. As categorias de efeitos adversos no SNC mais comuns estão apresentadas no quadro 1<sup>7</sup>.

Quadro 1 – Categorias de efeitos adversos dos antiepiléticos no sistema nervoso central

Categorias	Exemplos
Alterações cognitivas e comportamentais	Psicoses, síndromes afetivas, transtornos de personalidade e comportamentais, encefalopatia
Agravamento das crises epiléticas	
Alterações motoras	Tremor, incoordenação, diplopia, tiques, coreoatetose
Alterações neuroendócrinas	
Redução do campo visual	
Tonturas	
Neuropatias periféricas	

Alguns efeitos adversos podem ser destacados dos principais fármacos antiepiléticos: fenitoína: nistagmo, ataxia, náuseas, vômitos, depressão, sonolência, piora da crise convulsiva<sup>7</sup>, lesão cerebelar<sup>14</sup>. Carbamazepina: diplopia, vertigens, cefaleia, náuseas, sonolência, neutropenia, hiponatremia. Astenia, eritema, sonolência, tontura, náusea, depressão, ataxia e amnésia<sup>7</sup>.

Ácido valpróico: tremor, dispepsia, náuseas, vômitos, alopecia, trombocitopenia, edema periférico, tremores, náuseas, vômitos e sonolência<sup>15</sup>.

Barbitúrico (fenobarbital): sonolência no início do dia, dificuldade em acordar e às vezes, risco de queda<sup>16</sup>, dificuldade para falar, problemas de coordenação e equilíbrio, particularmente em idosos, distúrbios do humor, artralgia entre outros<sup>17</sup>.

Como se pode observar nos estudos revisados existem diversos efeitos adversos no SNC decorrentes do uso de fármacos antiepiléticos em idosos, desde cefaleia à lesão cerebelar.

Em estudo com 30 pessoas com pré-requisito de ter no mínimo 50 anos para avaliar a menção dos efeitos dos antiepiléticos no equilíbrio de idosos assintomáticos, 10 faziam monoterapia de gabapentina, 10 de lamotrigina e 10 de carbamazepina por no mínimo 30 dias. Tontura, ataxia e marcha instável foram os efeitos adversos mais comuns pelos fármacos antiepiléticos sobre o SNC, porém as diferenças qualitativas e quantitativas entre os antiepiléticos ainda não estão muito elucidadas.

Observou-se que a lamotrigina pode induzir menor desequilíbrio em pessoas mais velhas quando comparada à monoterapia com carbamazepina. Outro efeito adverso notado foi o risco de queda em mulheres idosas, que vem aumentando principalmente com o uso de fenitoína, fenobarbital e carbamazepina<sup>18</sup>.

De fato têm-se alterações no SNC pelo uso de fármacos antiepiléticos em idosos<sup>18</sup>, porém o estudo referido tem uma amostra pequena e também se refere à monoterapia o que não é uma realidade nesta faixa etária. Idosos geralmente possuem múltiplas morbidades e fazem uso de diversos medicamentos ao mesmo tempo e a análise dos efeitos adversos em fármacos associados é extremamente importante para esta classe de pacientes. Portanto o referido estudo apesar de ser importante ao relatar que a lamotrigina gera menos desequilíbrio em relação à carbamazepina, não se deve esquecer que ao se associar medicamentos à farmacodinâmica, consequente-

mente efeitos adversos dos medicamentos são alterados.

Outro estudo ressalta que devido os distúrbios neurológicos aumentarem com a idade, é comum um índice maior de idosos utilizando fármacos antiepiléticos<sup>2</sup>. Há uma discussão sobre o uso de fenitoína e fenobarbital em idosos, sendo melhor a lamotrigina, gabapentina e carbamazepina. Além disso, ressalta-se que a idade é apenas uma das contribuições para efeitos adversos por antiepiléticos, que outros fatores como comorbidades, interações medicamentosas, fragilidade física conferem uma somatória de causas de efeitos adversos<sup>2,18</sup>.

Outra pesquisa com pacientes de 65 anos ou mais, tratados com lamotrigina (n = 93) ou carbamazepina (n = 92) durante 40 semanas discute sobre a diferença etiológica da epilepsia em idosos, assim como alterações na farmacocinética e farmacodinâmica em relações a pacientes mais jovens<sup>19</sup>. Em particular, pacientes idosos tendem a obter o controle da epilepsia com menor dose e possuem menores níveis séricos do que os mais jovens, mas eles também são mais suscetíveis aos efeitos adversos no SNC, tais como comprometimento da marcha e tremor postural<sup>19</sup>. A alta prevalência de comorbidades, polifarmácia e as interações com o antiepilético também contribuem para diferentes respostas nesta população. Entre os resultados encontrados o presente estudo não traz muitas diferenças entre lamotrigina e carbamazepina, em relação aos efeitos adversos no SNC (47% para lamotrigina e 49% para carbamazepina), esta proporção também foi semelhante entre tontura, dor de cabeça, sonolência e náusea. Enfim o estudo relata que o melhor resultado de pacientes tratados com carbamazepina é o uso de uma formulação de liberação prolongada, o que reduz efeitos adversos associados com altas concentrações do fármaco. Uma explicação para isso seria que os pacientes deste estudo toleraram melhor a carbamazepina, por causa da sua faixa etária. O presente estudo não identificou diferença estatisticamente significativa na eficácia entre lamotrigina e carbamazepina em pacientes idosos com epilepsia recém-diagnosticada. Este estudo tem maior importância por ter maior número de pacientes estudados e analisa a presença de comorbidades, interações medicamentosas como sendo fatores importantes para a faixa etária em estudo, o que o estudo anterior não ressaltou e analisou estes dados como um dos motivos de não terem obtido diferenças significativas entre lamotrigina e carbamazepina<sup>18</sup>.

Sobre efeitos adversos da fenitoína tem-se um estudo com relato de três casos de paciente idosos<sup>14</sup>. Trata-se de três casos com diferentes problemas que desencorajam o uso da fenitoína como agente antiepilético. No primeiro caso, o paciente foi encontrado semi-inconsciente na rua, houve confusão de diagnóstico com intoxicação alcoólica devido ao alto índice de fenitoína encontrada no sangue. O segundo caso, quedas em casa, relata o problema da toxicidade da fenitoína em paciente que já possuía doença cerebrovascular. E por último trata-se de paciente alcoólatra e com cirrose que nunca deveria ter recebido fenitoína. No primeiro caso houve a troca por carbamazepina e o paciente teve boa evolução. No segundo caso apenas foi feita a suspensão lenta da fenitoína e no último caso foi feita a substituição por ácido valpróico<sup>14</sup>. Apesar de apresentar poucos relatos de caso, discutiram também que a fenitoína é o mais antigo fármaco não sedativo e antiepilético, introduzido em 1938 e que altera a con-

dução  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , assim como não é mais fármaco de primeira linha segundo as normas publicadas em 2004 da *National Institute for Clinical Excellence* (NICE). Apesar da substituição por medicamentos mais indicados em cada caso, pode-se discutir sua escolha do valproato no último caso, já que o paciente possuía hepatopatia e este medicamento está contra-indicado. Mesmo sendo pouco o número de casos relatados, os casos foram bem escolhidos, pois além de diversificados, associam interações medicamentosas, assim como comorbidades já presentes. Mostram que a toxicidade da fenitoína pode imitar uma intoxicação alcoólica e lesão de fossa posterior, sendo importante considerar a toxicidade como causa de lesão cerebelar. Outra consideração a se observar neste relato é que os exames complementares para análise de efeitos adversos são limitados, diferente de outro estudo em que ao se investigar sobre encefalopatia por valproato, além de analisarem os níveis séricos do fármaco em questão, fizeram eletroencefalograma (EEG)<sup>20</sup>. Outro estudo que usa tomografia computadorizada como exame complementar<sup>21</sup>, para evidenciar outro efeito adverso neurológico decorrente ao uso crônico da fenitoína, a atrofia cerebelar.

O estudo que faz o uso do EEG relata cinco casos clínicos com pacientes com idade entre 71 e 89 anos para debaterem se a encefalopatia por valproato é sub-reconhecida em pessoas idosas<sup>20</sup>. O valproato é um dos fármacos de primeira escolha em idosos pela sua alta eficácia e pela boa tolerabilidade cardiovascular, porém pode ter efeitos adversos e um dos mais sérios é a encefalopatia. Em seus relatos de casos os níveis séricos dos fármacos estão entre a normalidade, porém nota-se considerável alteração de amônia e o EEG é sugestivo de encefalopatia tóxica e descargas epiléticas<sup>20</sup>. Apesar deste estudo apresentar mais casos e exames complementares, usou a fenitoína como interação medicamentosa e depois também usou a fenitoína como substituto do valproato. Mesmo sabendo que hoje em dia a fenitoína não é fármaco de primeira escolha, quando há efeitos adversos consideráveis de outros antiepiléticos como a encefalopatia, recorre-se a ela novamente.

A compreensão e notificação dos efeitos adversos medicamentosos são de fundamental importância para intervenção médica de uso seguro e efetivo do medicamento em questão, assegurando assim uma assistência médica de alta qualidade e segurança.

Entre os estudos revisados pode-se relatar um consenso entre eles. Um dos maiores problemas dos efeitos adversos nos idosos deve-se à interação de fármacos e as comorbidades apresentadas por esta faixa etária.

Como efeitos adversos no SNC dos fármacos antiepiléticos, notaram-se relatos principalmente de náuseas, vômitos e alterações cognitivas e comportamentais. Porém nem todos os estudos relatam de fato qual a etiologia desses efeitos adversos se é de fato apenas do antiepilético ou da interação medicamentosa por este grupo de pacientes ou pela sua idade.

Sabe-se que estes efeitos podem acontecer e como conduta para os efeitos adversos dos antiepiléticos todos os estudos observados entram em concordância e relatam a necessidade de monitorização do fármaco-terapêutico e diminuição de dose para os idosos, já que estes apresentam efeitos indesejáveis resultantes de altas concentrações plasmáticas do fármaco não ligado e diminuição da sua depuração.

Assim sendo, há necessidade de monitorização cuidadosa da dosa-

gem do fármaco, e muitas vezes necessidade de diminuição da dose para prevenção e diminuição de efeitos adversos<sup>22</sup>. Além disso, os efeitos terapêuticos em idosos também são observados em baixas doses, assim como cada paciente apresenta suscetibilidade maior a efeitos adversos a cada fármaco, é necessária a sua interação medicamentosa ou substituição, mesmo que nem sempre o fármaco ideal ao paciente seja o ideal nas normas estabelecidas.

## CONCLUSÃO

Existem significativos efeitos adversos no sistema nervoso central por antiepiléticos em idosos. Principalmente por ter-se nesta faixa etária diferenças substanciais na absorção e na sua eliminação. Náuseas, vômitos, alterações cognitivas e comportamentais, cefaleias, atrofia cerebral e até agravamento das crises epiléticas foram os principais efeitos adversos ressaltados nos estudos revisados.

## REFERÊNCIAS

1. Delucia R, Filho RMO, Planeta CS, et al. Farmacologia integrada. 3ª Ed, Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2007. p. 247-50.
2. Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68:(Suppl 1):S49-63.
3. Medeiros-Souza P, Santos-Neto LL, Kusano LT, et al. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev Saude Publica* 2007;41(6):1049-53.
4. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. *Clinical implications. Clin Pharmacokinet* 1998;35(1):49-64.
5. Albuquerque M, Scorza FA. Tratamento da epilepsia do idoso. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2002;8(1):27-30.
6. Leppik I. Antiepileptic drug trials in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68(1):45-8.
7. Vasconcelos LFR, Gomes MM, Oliveira MLW et al. Efeitos adversos das drogas antiepiléticas. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2002;8(1):13-23.
8. <http://www.bulas.med.br/index.pl>, acesso em 20/05/2009.
9. <http://www.psiquiatriageral.com.br/epilepsia/controladfe.htm>, acesso 25/05/2009.
10. <http://www.pdamed.com.br/bulanv/pdamed>, acesso em 20/05/2009.
11. Kowacs PA, Silva Júnior EB, Rocha SFB et al. Severe hypertriglyceridemia as a carbamazepine-induced paradoxical effect. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2005;11(1):37-8.
12. [www.psicosite.com.br/far/anm/bula/depakote-b.htm](http://www.psicosite.com.br/far/anm/bula/depakote-b.htm), acesso em 20/05/2009.
13. Miyake RS, Reis AG, Grisi S. Sedation and analgesia for children. *Rev Assoc Med Bras* 1998;44(1):56-64.
14. Brostoff JM, Birns J, McCrea D. Phenytoin toxicity: an easily missed cause of cerebellar syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2008;33(2):211-4.
15. <http://www.psiqweb.med.br/site/?area=NO/LerNoticia&idNoticia=215>, acesso em 24/05/2009.
16. Chaimowicz F, Ferreira Tde J, Miguel DF. Use of psychoactive drugs and related falls among older people living in a community in Brazil. *Rev Saude Publica* 2000;34(6):631-5.
17. (<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B26425-1-0%5D.PDF>), acesso em 25/10/2009.
18. Fife TD, Blum D, Fisher RS. Measuring the effects of antiepileptic medications on balance in older people. *Epilepsy Res* 2006;70(2-3):103-9.
19. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, et al. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48(7):1292-302.
20. Beyenburg S, Back C, Diederich N, et al. Is valproate encephalopathy under-recognised in older people? A case series. *Age Ageing* 2007;36(3):344-6.
21. Chow KM, Szeto CC. Cerebral atrophy and skull thickening due to chronic phenytoin therapy. *CMAJ* 2007;176(3):321-3.
22. Bernus I, Dickinson RG, Hooper WD, et al. Anticonvulsant therapy in aged patients. *Clinical pharmacokinetic considerations. Drugs Aging* 1997;10(4):278-89.

# Diretrizes clínicas: como avaliar a qualidade?\*

## *Clinical guidelines: how to evaluate its quality?*

Robespierre Costa Ribeiro<sup>1</sup>

\*Recebido do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** As diretrizes clínicas, por vezes denominadas protocolos clínicos, constituem importante ferramenta para tornar as condutas de assistência ao paciente mais homogênea e de melhor qualidade científica. Entretanto, vem ocorrendo uma verdadeira epidemia de produção desses instrumentos de normalização, sem observação de critérios de qualidade oriundos de recomendações elaboradas por importantes instituições internacionais com tradicional *expertise* no assunto, produzindo assim protocolos com baixa qualidade científica. O objetivo deste estudo foi realizar uma prospecção na literatura científica de instrumentos efetivos que possam garantir a qualidade de protocolos clínicos.

**CONTEÚDO:** Discorrer sobre os critérios de qualidade apresentando *checklist* construídos pelas mais conceituadas instituições que tradicionalmente elaboram e publicam diretrizes clínicas.

**CONCLUSÃO:** Existem instrumentos que possibilitam avaliar a qualidade de um protocolo clínico e assim, impactar a atual epidemia de protocolos clínicos de baixa qualidade.

**Descritores:** Avaliação, Critérios de qualidade, Diretrizes clínicas, Protocolos clínicos, Qualidade.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The clinical guidelines constitute an important tool to a more homogeneous and better scientific quality patient care provision. However, there has been a true epidemic of these normalization instruments, without observation of quality criteria recommendations from important international institutions, holders of traditional expertise in this subject, producing therefore protocols with low scientific quality. The objective of this study was a prospection of effective instruments for clinical guidelines quality guarantee.

1. Mestre em Pediatria pela Universidade Federal de Minas Gerais; Doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo (USP/SP); Coordenador do Centro de Avaliação de Tecnologias em Saúde/Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; Consultor Científico – Nível 3 do *International Life Sciences Institute* (ILSI). Belo Horizonte, MG, Brasil.

Apresentado em 13 de dezembro de 2009

Aceito para publicação em 11 de junho de 2010

Endereço para correspondência:  
Dr. Robespierre Costa Ribeiro  
Al. Guilherme Henrique Daniel, 94/302  
30220-200 Belo Horizonte, MG.  
E-mail: dr.robepierre@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

**CONTENTS:** Present article talks about the quality criteria presenting checklist built by institutions that traditionally prepare and publish clinical guidelines.

**CONCLUSION:** There are reliable instruments for clinical guidelines quality evaluation with great potential for fighting the current epidemic of low quality clinical guideline production.

**Keywords:** Checklist, Clinical guidelines, Clinical protocols, Evaluation, Quality.

### INTRODUÇÃO

Existe grande variabilidade de condutas clínicas nos serviços de saúde, em sua grande parte sem evidência científica relevante para explicá-las. Com essa heterogeneidade surge a necessidade de seu gerenciamento de forma a instrumentalizar os profissionais de saúde e assim homogeneizar suas condutas, tornando-as mais efetivas, com custos mais razoáveis. Esse gerenciamento surge então na forma de instrumentos de normatização com características pedagógicas e exigências de robustez científica nos seus desenhos, denominados Diretrizes Clínicas e por vezes Protocolos Clínicos quando direcionados para o ambiente hospitalar, termos estes que, pelo objetivo do presente estudo serão tratados como conceitos semelhantes. O controle dessa variabilidade nas ações relativas aos cuidados à saúde faz-se, fundamentalmente, pela verificação das evidências e sua incorporação nas diretrizes clínicas ou protocolos clínicos.

Irrompe então um interesse nas Diretrizes Clínicas e Protocolos Clínicos a partir das instituições de saúde e outros que tem crescido exponencialmente nos anos recentes, determinando uma verdadeira epidemia explosiva à respeito de um mesmo assunto, geralmente não uniforme no seu processo de desenvolvimento, ou consistente nas suas recomendações<sup>1</sup>.

A metodologia utilizada foi uma revisão estruturada da literatura para identificação de instrumentos de garantia e avaliação da qualidade de diretrizes clínicas, na forma de estudos isolados, sínteses (revisões sistemáticas), sinopses (revistas de MBE, *ACP Journal*, diretrizes baseadas em evidências), sumários [Sinopses de síntese (metanálise), *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness – DARE (Cochrane)*]. As fontes utilizadas foram: Mediline/PubMed, BVS, Embase, *Cochrane Collaboration*; *National Guideline Clearinghouse*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; *Agency for Health and Research Quality*, *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)*, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA*, *Health Technology Assessment International – HTAi*.

O objetivo deste estudo foi observar a prospecção de instrumentos efetivos que possam garantir a qualidade de protocolos clínicos.

## A QUALIDADE ATUAL DOS PROTOCOLOS CLÍNICOS

O desenvolvimento de Diretrizes Clínicas (DC) e Protocolos Clínicos (PC) constitui uma arena confusa e complexa gerando grandes expectativas, competições entre organizações, filosofias conflitivas e objetivos mal definidos ou incompatíveis. Geralmente, a despeito de boas intenções das partes e organizações envolvidas, o desenvolvimento de DC continuam a carecer de objetivos claramente articulados, estruturas coerentes, mecanismos confiáveis de avaliação, implementação e um desenvolvimento de tais diretrizes de forma a atingir as necessidades de boa qualidade e cuidado de saúde que seja mais custo-efetivo<sup>2</sup>. São consideradas inaceitáveis as variações devidas a padrões que fogem aos preceitos universais de elaboração de DC<sup>2</sup>.

Muitas das DC não constituem uma Diretriz Clínica *Stricto Sensu*; pretendem ser, mas não contemplam boa parte dos requisitos necessários para considerá-las como tais. Presencia-se uma constante ausência de avaliações rigorosas da efetividade e eficiência, em grande parte das diretrizes formuladas fora dos ambientes das grandes agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), instituições governamentais européias, norte-americanas e canadenses. Não contemplam, por exemplo, o escrutínio de instrumentos de avaliação consensuados e empregados pela comunidade internacional, como o *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE)<sup>3</sup>.

Não se deve iludir nem contentar-se em seguir a tendência inconstante de que “quanto mais diretrizes forem elaboradas, melhor”, sem observar no rigor do seu conteúdo a variabilidade entre o mesmo tipo de documento já implantado e a factibilidade de sua implementação, acompanhamento e avaliação. Os problemas encontrados são em parte atribuídos a uma tendência à adoção de novas tecnologias (diretrizes, protocolos, modelos de gestão clínica, processos, etc.) de forma mais ou menos acrítica, sem conhecê-las cabalmente e em profundidade, com precipitação e com um sentido de imediatismo, como por mimetismo compulsivo (outros fizeram, pois nós também o faremos). Também se tem verificado como problema, a ausência de uma análise a fundo das circunstâncias e o lugar onde vão ser implementados, o interesse e a capacitação real daqueles que serão responsáveis por eles, e há disponibilidade ou não dos recursos necessários<sup>3</sup>.

Além do mais, deveriam ser cautelosos antes de implantar em um ambiente de trabalho diretrizes elaboradas por outros em outro local, sem avaliar previamente a sua viabilidade nas condições específicas em que vão ser empregadas, atualizando-as, modificando-as se necessário, para responder a imperativos locais de organização, programação ou coordenação, nem deixar de estimar a necessidade adaptá-las à disponibilidade de recursos humanos e materiais do entorno concreto<sup>3</sup>.

No Brasil, os chamados “protocolos clínicos”, supostamente baseados em evidência, que em grande parte vêm sendo elaborados sem explicitação da metodologia dos resultados e conclusões da revisão da literatura utilizada, que deveria ser sistemática, no sentido de consubstanciar a evidência científica que apoiaria tais instrumentos, carecem, dentre outros, de um adequado processo de busca, seleção e análise de evidências<sup>4</sup>.

## AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Devido ao grande volume de produção de conhecimento científico na área de saúde sobre os diferentes efeitos e danos das tecnologias médicas, surge a necessidade desse conhecimento ser analisado e sintetizado de forma cada vez mais exigente, como novas formas de pesquisa, para apoiar a tomada de decisão do profissional de saúde<sup>5</sup>. Como todo esse processo de análise e síntese exige *expertises* e metodologias que ainda estão, fora do foco da formação regular acadêmica do médico e outros profissionais da saúde, as equipes interdisciplinares que compõem os serviços de ATS podem realizar com competência o processo, fornecendo subsídios críticos para a elaboração de diretrizes, nos moldes detalhados, abrangentes (consideração de evidências para diversos grupos de tecnologias destinados ao manuseio de condições clínicas complexas) em que são formatadas as diretrizes consideradas de boa qualidade<sup>4</sup>. Dessa forma, setores de ATS têm coordenado as ações de implementação e avaliação dessas diretrizes nos serviços de saúde pública em países Europeus e Canadenses.

## REVISÃO SISTEMÁTICA

Com a crescente importância da Medicina Baseada em Evidências (MBE), é importante determinar padrões para o processo de desenvolvimento e relatório das diretrizes/protocolos clínicos<sup>1</sup>. Esses instrumentos de normalização dos processos de trabalho em saúde, **pilar estratégico na Gestão da Clínica, têm como propósito orientar os profissionais de saúde quanto às intervenções clínicas, fundamentadas na MBE, na avaliação tecnológica, visando a garantia da qualidade do atendimento**<sup>6</sup>. As evidências devem ser prospectadas e criticamente analisadas em processo sistemático para evitar ou minimizar os potenciais vieses. Para isso, deve ser seguida uma metodologia semelhante à utilizada no processo de elaboração das Revisões sistemáticas, como sugere o Método Cochrane de Revisão Sistemática<sup>1</sup>. Assim, devem apresentar obrigatoriamente a sua fundamentação, a metodologia utilizada, análise crítica da literatura utilizada, os níveis de evidência, o grau de recomendação, as entidades que participaram da validação e a forma de validação.

### Conteúdo do protocolo clínico

De uma forma sumarizada, o processo de desenvolvimento de diretriz/protocolo deve seguir oito pontos importantes<sup>1</sup>: (1) refinar os tópicos/questões; (2) realizar uma revisão sistemática (após a identificação dos estudos e sua avaliação crítica, com síntese da evidência, a evidência deve ser graduada); (3) elaborar cenários diferentes e desenvolver modelos de recomendações; (4) estabelecer recomendações para pesquisa e atualização da diretriz/protocolo; (5) garantir a revisão por pares (circule a diretriz/protocolo amplamente entre especialistas, organizações profissionais, escritórios regionais, etc.); (6) planejar a disseminação da diretriz/protocolo incluindo localização e avaliação (lembrar que a disseminação envolve mais do que a distribuição física da diretriz/protocolo); (7) completar a documentação do processo de desenvolvimento da diretriz/protocolo; (8) e submeter o rascunho da diretriz/protocolo a um grupo diretivo para aprovação do texto.

## OS PAINÉIS DO CONSENSO

A validade de uma Diretriz Clínica, além do grau de competência (*expertise*) clínica ou mesmo científica do grupo responsável pela sua criação, vai depender muito, de um método de seleção e avaliação crítica da evidência que seja reproduzível, explícito e não enviesado, baseando as recomendações finais na evidência científica relevante, justificando o como e porque desta decisão. Assim, o desenvolvimento de Diretrizes Clínicas baseadas na evidência científica necessita de um método de Consenso Sistemático para atingir certas conclusões permitindo assim, que o processo a que se chegou para as recomendações finais seja aberto, explícito, transparente e reproduzível e, como tal, mais fácil de ser criticado e discutido pelos interessados antes da sua adaptação final (eventualmente melhorando a sua aceitação). O Método do Grupo Nominal Modificado (MGN-modificado), às vezes denominado Delphi-modificado ou Delphi-Rand, desenvolvido pela *RAND Corporation*, e que é basicamente uma combinação da técnica Delphi com a do Grupo Nominal, passou a ser o mais utilizado na realização de diretrizes clínicas<sup>7</sup>. Esse método é composto por cinco etapas:

1ª - Escolha dos participantes;

2ª - Perguntas sobre o tema;

3ª - Definição dos cenários ou “Cues” (definição da estrutura das indicações clínicas);

4ª - Levantamento das evidências científicas (revisão da literatura científica);

5ª - Ranqueamento das indicações ou cenários (1 a 9) e determinação do Grau de Concordância.

## PROPOSTAS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS DIRETRIZES CLÍNICAS

Inúmeros autores propuseram várias estratégias de avaliação crítica de revisões sistemáticas. Como a construção de Diretrizes Clínicas e Protocolos Clínicos segue grande parte dos procedimentos e passos da elaboração de uma revisão sistemática, estes foram incorporados e adaptados para a orientação de avaliação crítica de uma diretriz clínica. Dentre os instrumentos mais confiáveis, testados e recomendados encontram-se: o (1) a *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE), (2) o *checklist* elaborado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), (3) e outro elaborado pela Agência de Pesquisa e Qualidade no Cuidado à Saúde - *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) / *National Guideline Clearinghouse* (NGC).

### Rede Escocesa Intercolegiada de Diretrizes (Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN) – Colaboração AGREE

A colaboração AGREE constitui uma ferramenta genérica de apoio aos elementos envolvidos no desenvolvimento e utilização de normas de orientação clínica (*diretrizes clínicas*) para a avaliação da sua qualidade metodológica. Este instrumento foi elaborado pela SIGN, que também apresenta uma “proposta de 50 passos” de como elaborar uma diretriz clínica de qualidade<sup>8,9</sup>. Por qualidade das diretrizes clínicas entende-se a confiança em como os vieses potenciais do seu desenvolvimento foram adequadamente abordados e em como as recomendações possuem validade interna e externa e são exequíveis na prática. Este processo implica levar em consideração os benefícios, riscos e custos das recomendações, bem como as questões práticas

com elas relacionadas. Assim, a avaliação inclui juízos de valor sobre os métodos usados no desenvolvimento das normas, sobre o conteúdo das recomendações finais, bem como sobre os fatores associados ao seu acolhimento pelos potenciais utilizadores. O instrumento AGREE, desenvolvido através de discussões entre investigadores de vários países com larga experiência e conhecimentos extensos no domínio das normas de orientação clínica, avalia tanto a qualidade do enunciado como a qualidade de alguns aspectos intrínsecos às recomendações. Permite avaliar a validade esperada da norma, ou seja, a probabilidade de atingir os resultados finais pretendidos (Quadro 1). Cada atributo é avaliado em uma escala de Likert traduzida em escore entre 1 e 4. A escala mede até que ponto um dado critério (item) foi cumprido.

1. “Discordo veementemente”;
2. “Discordo”;
3. “Concordo”;
4. “Concordo inteiramente”.

- Se o critério foi seguramente cumprido em pleno, será assinalado “Concordo inteiramente”;
- Se o critério não foi de todo cumprido, ou que não existe informação disponível, será assinalado “Discordo veementemente”;
- Se não houver segurança de que o critério foi cumprido, por exemplo, porque a informação disponível é pouco clara ou porque apenas algumas das recomendações cumprem o critério, será assinalado então “Concordo” ou “Discordo”, consoante o ponto até ao qual considerar que a questão foi cumprida.

As pontuações de cada domínio são calculadas somando todas as pontuações dos itens individuais do mesmo e estandardizando o total sob a forma de uma percentagem da pontuação máxima possível para esse domínio.

O cálculo da pontuação obtida na avaliação é realizado através da aplicação da seguinte fórmula:

Pontuação estandardizada:

$$\frac{\text{Pontuação obtida} - \text{pontuação mínima possível}}{\text{Pontuação máxima possível} - \text{pontuação mínima possível}}$$

As seis pontuações por domínio são independentes (não serão agregadas numa pontuação única de qualidade).

Depois de avaliados os seis domínios, procede-se a uma avaliação global da Diretriz/Protocolo, com as seguintes opções:

- “Recomendaria vivamente”;
- “Recomendaria (com limitações ou alterações)”;
- “Não recomendaria” e “Incerto”.

A avaliação global implica que foi feito um juízo de valor sobre a qualidade da norma de orientação, levando em conta cada um dos critérios de apreciação crítica.

### Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>1</sup>

A OMS elaborou uma lista de 24 itens que devem ser contemplados em diretriz/protocolo clínico:

A) Origem:

1. A instituição e departamento que emite a diretriz/protocolo encontra-se claramente identificada?

B) Objetivo:

Quadro 1 – Avaliação da qualidade de uma diretriz clínica pelo *checklist* AGREE

Atributos	Domínios
	<b>Âmbito e Finalidade (1º domínio)</b>
1. Objetivo	O(s) objetivo(s) global(is) da norma de orientação encontra(m)-se especificamente descrito(s)?
2. Questão	A(s) questão(ões) clínica(s) coberta(s) pela norma de orientação encontra(m)-se especificamente descrita(s)?
3. Pacientes	Os pacientes a quem a norma de orientação se destina a ser aplicada encontram-se especificamente descritos.
	<b>Envolvimento das Partes (2º Domínio)</b>
4. Equipe de desenvolvimento	O grupo de desenvolvimento da norma de orientação inclui indivíduos de todos os grupos profissionais pertinentes?
5. Preferências	Procurou-se conhecer os pontos de vista e preferências dos pacientes?
6. Clientes	Os utilizadores-alvo da norma de orientação se encontram claramente definidos?.
7. Piloto	Foi realizado um teste piloto da norma de orientação junto de utilizadores-alvo?
	<b>Rigor de Desenvolvimento (3º domínio)</b>
8. Busca da evidência	Foi utilizada uma metodologia sistematizada para a pesquisa de evidência?
9. Seleção da evidência	Os critérios de seleção de evidência encontram-se claramente descritos.
10. Métodos p/ recomendações	Os métodos utilizados para a formulação das recomendações encontram-se claramente descritos?
11. Benefícios e riscos	Na formulação das recomendações foram levados em consideração benefícios de saúde, efeitos colaterais e riscos?
12. Link recomendações c/ evidências	Existe um elo explícito entre as recomendações e a respectiva evidência de suporte?
13. Revisão por pares	A norma de orientação foi submetida, antes da sua publicação, a uma revisão por peritos externos?
14. Atualização	Encontra-se indicado o procedimento de atualização da norma de orientação?
	<b>Clareza e Apresentação (4º Domínio)</b>
15. Especificidade das recomendações	As recomendações são específicas e não ambíguas?
16. Opções de abordagem	As diferentes opções de abordagem da patologia estão claramente apresentadas?
17. Recomendações identificáveis	As recomendações chave são facilmente identificáveis?
18. Ferramentas de aplicação	A norma de orientação encontra-se apoiada em ferramentas de aplicação?
	<b>Aplicabilidade (5º domínio)</b>
19. Barreiras organizacionais	Foram discutidas as possíveis barreiras organizacionais à aplicação das recomendações?
20. Custos	Foram levadas em consideração as potenciais implicações, em termos de custos, da aplicação das recomendações?
21. Adesão à orientação	A norma de orientação apresenta critérios-chave de revisão para fins de monitorização e/ou auditoria?
	<b>Independência Editorial (6º domínio)</b>
22. Independência de organismo financiador	A norma de orientação é editorialmente independente do organismo financiador?
23. Conflito de interesse	Foram registrados eventuais conflitos de interesse dos membros do grupo de desenvolvimento da norma de orientação?

Fonte: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN* (Rede Escocesa Intercollegiada de Diretrizes). Disponível em: [www.sign.ac.uk/methodology](http://www.sign.ac.uk/methodology) Acesso em: 10 de fevereiro de 2009

2. A diretriz/protocolo lista informa seus objetivos incluindo as categorias dos pacientes e situação(ões) para a(s) qual(is) foi intencionada?
3. A diretriz/protocolo descreve o grupo de profissionais para o qual é dirigida?
- C) Grupo de desenvolvimento da diretriz/protocolo
4. O Grupo de desenvolvimento da diretriz/protocolo incluiu todos os grupos profissionais relevantes, especialistas em saúde pública e usuários finais da diretriz/protocolo?
5. O Grupo de desenvolvimento da diretriz/protocolo incluiu especialistas em metodologia da pesquisa científica em campos tais como prospecção da evidência científica, análise crítica da literatura científica e análise incremental de custo – efetividade?
- D) Conflito de interesse
6. Todas as instituições de provisão de recursos para a elaboração da diretriz/protocolo foram nomeadas, e não existe conflito de interesses?
7. Todos os membros do grupo de desenvolvimento da diretriz/protocolo e os revisores externos emitiram declaração de seus interesses, e essa declaração de interesse encontra-se no texto do documento da diretriz/protocolo?

8. O documento descreve o método utilizado para minimizar qualquer influencia indevida no grupo de desenvolvimento da diretriz/protocolo e dos revisores externos?
- E) Evidência
9. Houve uma busca sistemática da evidência científica, e a estratégia de prospecção da evidência encontra-se na diretriz/protocolo?
10. A força e a qualidade da evidência de efetividade foi graduada?
- 11a. Qual percentual de recomendações que são baseadas em evidências científicas?
- 11b. As recomendações que não são baseadas em evidência científica encontram-se explicitamente rotuladas como baseadas em “opinião de especialistas”?
12. Existem considerações explícitas de outras questões, tais como segurança e mal uso potencial em uma variedade de cenários e localização.
13. Existem considerações explícitas a respeito da dimensão econômica de custo-efetividade?
14. A força da recomendação encontra-se relacionada “linkada” à evidência?

15. As recomendações levam em consideração a escassez potencial de recursos?  
 F) Revisão  
 16. Existem comentários adequados realizados por revisão externa de pares?  
 17. Todos os membros do grupo de desenvolvimento da diretriz/protocolo aprovaram o documento final?  
 18. Todos os membros do grupo diretivo aprovaram o documento final?  
 19. Existe um plano para revisão de novas evidências e atualização da diretriz/protocolo?  
 G) Apresentação, clareza  
 20. As recomendações encontram-se claramente formuladas?  
 21. A diretriz/protocolo identifica e aconselha a respeito de práticas inefetivas?  
 H) Plano de implementação  
 22. Existe um plano para disseminação e adaptação local da di-

- retriz/protocolo?  
 23. Existem recursos financeiros disponibilizados para a disseminação e adaptação local para a diretriz/protocolo?  
 24. Existem critérios sugeridos para monitorização do uso nos locais para onde ele é destinado?

### *National Guideline Clearinghouse*<sup>10</sup>

Constitui um recurso público norte-americano de diretrizes clínicas baseadas em evidências, como uma iniciativa da Agência de Pesquisa e Qualidade no Cuidado à Saúde - *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* do Departamento Norte-americano de Serviços em Saúde - *U.S. Department of Health and Human Services*, em associação com a *American Medical Association* e a *America's Health Insurance Plans*. De forma a garantir um bom padrão científico, essa agência recomenda ser desejável que o texto de uma Diretriz Clínica obedeça a uma estrutura aceita no meio científico como mostra o quadro 2.

Quadro 2 – critérios para avaliação da qualidade de uma Diretriz Clínica segundo a *National Guideline Clearinghouse*.

Seções	Descrição
Título	Identifica o título completo
Adaptação	Esclarece se a DC foi adaptada de outra e, no caso afirmativo, identifica-a
Responsáveis	Identifica a organização responsável pela elaboração da DC
Fontes de financiamento	Indica as eventuais fontes de financiamento para elaboração da DC e, no caso afirmativo, pormenoriza as condições contratualizadas
Comitês e grupo responsável	Identifica formalmente os comitês e sub-comitês dentro do grupo responsável e descreve a composição individual deste, incluindo graus profissionais, acadêmicos e afiliações existentes
Objetivos	Descreve os objetivos gerais da DC
Tópico/doença	Identifica as áreas <i>maiores</i> de Medicina clínica ou de cuidados de saúde sobre as quais incidirão as recomendações
Categoria	Classifica a DC em termos de tipo
Utilizadores potenciais	Identifica as categorias profissionais que poderão vir a utilizar a DC (com ênfase no grupo-alvo)
População-alvo	Descreve a população-alvo de pacientes para os quais a DC foi elaborada
Intervenções / Práticas	Identifica as intervenções clínicas e as práticas específicas incluídas na DC
Resultados (desfechos)	Identifica os resultados ( <i>desfechos</i> ) mais importantes ou as medidas específicas da DC
Métodos de seleção da evidência científica	Identifica com pormenor e classifica os métodos utilizados para selecionar a evidência científica que serviu de base à DC
Fontes de evidência científica	Descreve as fontes bibliográficas da evidência científica (bases de dados, CD-roms, www, etc.)
Metodologia de avaliação crítica da evidência científica	Descreve em pormenor os métodos utilizados para avaliar criticamente a evidência científica que serviu de base à DC
Esquema de hierarquização da evidência científica	Descreve os esquemas de classificação da validade da evidência científica e a força das recomendações nela baseadas (se justificável)
Métodos de análise e validação da evidência científica	Descreve os métodos analíticos utilizados para os dados da evidência científica (ECR, metanálises, revisões sistemáticas, estudos retrospectivos, etc.), incluindo a sua validação interna e externa
Apoios e subscritores	Identifica as organizações que apoiam formalmente as DCS e as suas recomendações depois de publicadas
Estratégia de implementação	Descreve os planos práticos para a implementação da DC: contextos, modalidades, avaliação
Recomendações principais	Descreve as recomendações principais, resumidas das que estão incluídas no principal segmento do texto base
Algoritmo clínico	Apresenta o algoritmo clínico que sintetiza as recomendações do texto
Reservas qualitativas	Descreve os problemas metodológicos identificados pelo grupo e identifica áreas de incerteza da evidência, assim como os passos que foram dados para a solucionar
Análise de custos	Inclui análise econômica, se possível
Benefícios potenciais gerais e de sub-grupos	Identifica os benefícios antecipados da aplicação das recomendações em geral, assim como em sub-grupos específicos (se justificar)
Riscos potenciais e em sub-grupos	Identifica os riscos antecipados da aplicação das recomendações em geral, assim como em sub-grupos específicos (se justificar)
Disponibilidade	Descreve os meios em que a DC será disponibilizada e a sua localização (material impresso, CD-ROM, Internet)
Documentação anexa	Identifica os documentos extras, classificados como importantes pelos responsáveis
Recursos de pacientes	Identifica os recursos referentes a pacientes que serão necessários estar presentes para aplicação da DC
Data de publicação	Identifica a data em que foi disponibilizada publicamente
Revisões	Identifica as datas em que estão previstas as revisões das recomendações

Fonte: NGC – *National Guideline Clearinghouse*. *Guideline Submission Kit*. Disponível em: <<http://www.guideline.gov/submit/submit.aspx>>. Acesso em: 07 de março de 2009.

## CONCLUSÃO

Existem critérios de qualidade para a orientação na construção de protocolos clínicos, oriundos de recomendações elaboradas por importantes instituições internacionais com tradicional *expertise* no assunto. Também existem instrumentos que possibilitam avaliar a qualidade de um protocolo clínico depois destes terem sido elaborados, de forma a avaliar a sua qualidade antes de serem divulgados no ambiente clínico. Dessa forma, encontram-se disponíveis ferramentas úteis para impactar a atual epidemia de protocolos clínicos de baixa qualidade.

## REFERÊNCIAS

1. WHO - World Health Organization. Guidelines for WHO Guidelines. Global Programme on Evidence for Health Policy. Geneva, Switzerland. 2003.
2. Manchikanti L, Singh V, Helm S 2<sup>nd</sup>, et al. A critical appraisal of 2007 American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM) Practice Guidelines for Interventional Pain Management: an independent review utilizing AGREE, AMA, IOM, and other criteria. *Pain Physician* 2008;11(3):291-310.
3. Campillo-Artero C. Some practical features of clinical practice guidelines. *Gac Sanit* 2005;19(5):398-400.
4. Silva LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciênc Saúde Coletiva* 2003;8(2):501-520.
5. Mulrow CD, Lohr KN. Proof and policy from medical research evidence. *J Health Polit Policy Law* 2001;26(2):249-66.
6. Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Practice policies -- what are they? *JAMA* 1990;263(6):877-80.
7. Carneiro AV. Normas de Orientação Clínica - NOC (Guidelines) – Manual de instruções para elaboração, distribuição e implementação prática. Instituto da Qualidade em Saúde (IQS). Disponível em <http://www.iqs.pt/noc's.htm> (Normas de Avaliação Clínica - Texto do Prof. Vaz Carneiro). Acesso em 21 de setembro de 2008.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN. Disponível em: [www.sign.ac.uk/methodology](http://www.sign.ac.uk/methodology) Acesso em: 10 de fevereiro de 2009.
9. AGREE Instrument Translations. Disponível em: <http://www.agreecollaboration.org/translations/index.php?lang=pt>. Acesso em: 10 de fevereiro de 2009.
10. NGC – National Guideline Clearinghouse. Guideline Submission Kit. Disponível em: <http://www.guideline.gov/submit/submit.aspx>. Acesso em 07 de março de 2009.

# Aspectos clínicos da mucopolissacaridose tipo VI\*

## *Clinical aspects of mucopolysaccharidosis type VI*

Carolina Alves Mizuno<sup>1</sup>, Joseane Brostel Figueiredo<sup>1</sup>, Ismária Tavares Viana Teza<sup>1</sup>, Lécia Gondim Naves Taira<sup>1</sup>, Tainah de Almeida Silva<sup>1</sup>, Darlene Lousan Paixão<sup>1</sup>, José Carlos Mizuno<sup>2</sup>

\*Recebido da Universidade Católica de Brasília, Brasília, DF.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Este estudo visou destacar os principais sinais clínicos para a suspeita diagnóstica da mucopolissacaridose do tipo VI (MPS VI). Desta feita, espera-se que os profissionais de saúde aprofundem seus conhecimentos relacionados ao tema e identifiquem precocemente os pacientes portadores desta síndrome, possibilitando um tratamento adequado e, conseqüentemente, minimizando sequelas.

**CONTEÚDO:** Realizou-se uma pesquisa ao banco de dados do MedLine/PubMed e do *Pediatrics* (Journal of the American Academy of Pediatrics) com a palavra-chave “Maroteaux-Lamy” selecionando-se apenas os estudos de livre acesso. Foram encontrados 19 estudos nas bases de dados consultadas, no período de setembro de 2009 a fevereiro de 2010.

**CONCLUSÃO:** A MPS VI é uma doença autossômica recessiva cuja etiologia relaciona-se à atividade deficiente da hidrolase lisossômica N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, ou arilsulfatase B. A maioria dos pacientes apresenta os primeiros sinais da doença na infância (hepatosplenomegalia, face infiltrada e alterações na coluna). Com a sua evolução, os pacientes passam a apresentar alterações em vários órgãos e tecidos, que podem incluir: retardo de crescimento; contraturas flexionais de dedos, joelhos ou ombros; alterações cardiovasculares (estenose de valvas, regurgitação e cardiomegalia); alterações oculares (opacificação de córnea, glaucoma e papiledema com atrofia ótica); alterações neurológicas (hidrocefalia e compressão medular) e síndrome da apneia obstrutiva do sono. As complicações cardiorrespiratórias são progressivas e podem levar o paciente ao óbito, sendo imprescindível a identificação precoce da doença e instituição de terapêutica adequada.

**Descritores:** Mucopolissacaridose tipo VI, Síndrome de Maroteaux-Lamy.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** This study aims to highlight the main clinical criteria for suspected diagnosis of mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI). Consequently, we hope that the health professionals learn a little more about MPS VI and can identify patients with the syndrome in time to make appropriate treatment and thus minimize sequels.

**CONTENTS:** We searched the database of MedLine/PubMed and *Pediatrics* (Journal of the American Academy of Pediatrics) with the keyword “Maroteaux-Lamy” by selecting only the open access studys. We found 19 studys in the databases consulted in the period of September 2009 to February 2010.

**CONCLUSION:** MPS VI is an autosomal recessive disease whose etiology is related to deficiency of lysosomal hydrolase N-acetylgalactosamine 4-sulfatase, or arylsulfatase B. Most patients show early signs of disease in childhood (hepatosplenomegaly, facial infiltration and changes in column). With the evolution of the disease the patients started to show abnormalities in many organs and tissues, which may include: growth retardation; inflectional contractures of the fingers, knees or shoulders; cardiovascular disorders (stenosis, valve regurgitation and cardiomegaly); eyes (opacification cornea, glaucoma, and papilledema with optic atrophy); neurological disorders (hydrocephalus and spinal cord compression) and syndrome of obstructive sleep apnea. Cardio-respiratory complications are progressive and can lead the patient to death; due to this fact is essential early identification of disease and institution of therapy.

**Keywords:** Maroteaux-Lamy syndrome, Mucopolysaccharidosis.

### INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças lisossômicas causadas pela deficiência de uma das enzimas envolvidas no catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG). Podem ser classificadas de acordo com a enzima envolvida no catabolismo dos GAG que se encontram deficientes<sup>1,2</sup>. Na ausência da enzima, a sua degradação gradual dermatan-sulfato (DS) é bloqueada, resultando no acúmulo intracelular do substrato nos lisossomos de uma ampla variedade de tecidos<sup>1</sup>. O DS é uma endotoxina *like* que desencadeia a resposta inflamatória por meio do fator de necrose tumoral, promovendo a apoptose celular dos condrócitos<sup>2</sup>. O acúmulo do substrato no DS causa lesão celular/tecidual e a disfunção de órgãos e sistemas<sup>1,2</sup>.

Cada tipo de MPS manifesta-se de uma maneira, possuindo algumas características em comum como a deterioração multis-

1. Graduandas da Faculdade de Medicina da Universidade Católica de Brasília. Brasília, DF, Brasil

2. Médico Ortopedista e Traumatologista. Graduado pela Universidade de Brasília. Brasília, DF, Brasil

Apresentado em 01 de dezembro de 2009

Aceito para publicação em 08 de abril de 2010

Endereço para correspondência:

Carolina Alves Mizuno

SHIS QI 29 Conjunto 5, Casa 15 - Lago Sul

71675-250 Brasília, DF

Fone: (61) 8210-0195.

E-mail: anjodaguardamz@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

sistêmica, crônica e progressiva, com alterações osteoarticulares, audiovisuais e cardiovasculares<sup>3</sup>. A MPS VI é clinicamente semelhante à MPS tipo I, contudo é raro ocorrer retardo neurológico e a excreção urinária do DS é aumentada. Outra diferença entre as síndromes é a sobrevida, que é maior nos pacientes com MPS VI<sup>4</sup>.

Descrita pela primeira vez em 1963 por Maroteaux e Lamy, a MPS tipo VI (MPS VI), ou síndrome de Maroteaux-Lamy, é um tipo autossômico recessivo, causada pela diminuição da quantidade e/ou da função da hidrolase lisossômica N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, ou arilsulfatase B (ARSB)<sup>1,5</sup>. Essa deficiência leva ao acúmulo nas células e excreção aumentada na urina de DS e sulfato de condroitina<sup>6</sup>. A maioria dos pacientes apresenta os primeiros sinais da doença na infância, caracterizados por hepatoesplenomegalia, face infiltrada e alterações na coluna. Com a sua evolução passam a apresentar alterações em vários órgãos e tecidos, incluindo retardo de crescimento; contraturas flexionais de dedos, joelhos ou ombros; alterações cardiovasculares (estenose de valvas, regurgitação e cardiomegalia); alterações oculares (opacificação de córnea, glaucoma e papiledema com atrofia ótica); alterações neurológicas (hidrocefalia e compressão medular) e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). As complicações cardiorrespiratórias são progressivas e podem levar ao óbito, sendo imprescindível a sua identificação precoce e a instituição da terapêutica adequada.

A MPS VI é no mundo um dos tipos mais raros de MPS, sendo sua incidência estimada em 1,3-4,5:100.000 nascimentos<sup>6</sup>. Entretanto, no Brasil a situação é diferente, pois a MPS VI é um dos tipos mais frequentemente diagnosticados (são desconhecidas as explicações para tal achado)<sup>6</sup>. O estudo de Bender e col.<sup>5</sup> descreveu uma mutação comum (1533del23) no gene ARSB que estava presente em pacientes brasileiros (18,4%), e relatou-se maior frequência no Sudeste (47%) seguida do Nordeste (35%). de Paula e col.<sup>7</sup> relataram que no serviço da unidade de genética e no serviço de diagnóstico por imagem do instituto da criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 31,6% dos pacientes seguidos são portadores de MPS VI.

A terapia de reposição enzimática (TER ou TRE), aprovada em humanos para o tratamento de distúrbios lisossômicos (doença de Gaucher, doença de Fabry e MPS I), tem-se mostrado um recurso potencial para o tratamento da MPS VI<sup>1</sup>. Alguns estudos revelaram resultados animadores, todavia, são resultados em curto prazo, tornando necessário o seguimento em longo prazo para melhor avaliação do tratamento<sup>6</sup>. O uso da TER foi aprovado para o transplante de células hematopoiéticas e tem sido foco de estudo por representar uma possibilidade de tratamento para a MPS. Contudo, os estudos ainda são inconclusivos, pois não relatam a relação risco-benefício<sup>1,6</sup>.

## ASPECTOS CLÍNICOS

Considerados normais ao nascimento, os indivíduos com MPS VI podem apresentar dolicocefalia, fronte ampla e alterações na coluna. A maioria dos pacientes apresenta os primeiros sinais da doença na infância (hepatoesplenomegalia, face infiltrada e retardo de crescimento), mais comumente entre 1 e 3 anos de idade<sup>4,7</sup>. Por se tratar de uma doença crônica, os achados clínicos agra-

vam-se com o passar dos anos. Os pacientes passam a apresentar alterações em vários órgãos e tecidos, que podem incluir desde alterações osteoarticulares a alterações cardiorrespiratórias, cujas complicações são progressivas e podem levar o paciente ao óbito.

## ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES

Os acometimentos do sistema osteoarticular costumam ser os mais evidentes, especialmente com o passar dos anos, quando deformidades como a gibosidade ou a cifose tóraco-lombar. Os primeiros sinais são o déficit de estatura (atingindo altura de 95-100 cm, quando a doença evolui rapidamente, a 140-150 cm, quando de evolução lenta)<sup>2</sup> e a rigidez das articulações (especialmente dos joelhos, quadris e cotovelos)<sup>4</sup>. Secundárias ao envolvimento metafisário e ao espessamento e à fibrose da cápsula articular, as manifestações osteoarticulares são progressivas e limitam os movimentos. A flexão de ombro é o movimento mais comprometido<sup>6</sup> e não possui correlação com a idade, constituindo-se, dessa forma, um importante sinal clínico para suspeita diagnóstica de MPS VI. Constitui marcador de suspeita diagnóstica, mas não de evolução da doença<sup>6</sup>. A constante ativação da articulação é um fator importante para o comprometimento do ombro. Caminhar seria uma maneira de diminuir o comprometimento da flexão de ombro devido aos movimentos associados (balanceio) de membros superiores<sup>6</sup>.

Existe uma relação inversamente proporcional entre a idade e a mobilidade dessas articulações (joelho, quadril, cotovelo)<sup>6</sup>. Quanto mais idade tem o paciente, pior a mobilidade. Assim, a avaliação da mobilidade articular do joelho, quadril e cotovelo, podem ser considerados bom marcador da evolução da MPS VI<sup>6</sup>. Pacientes com malformação da pelve, displasia da cabeça femoral e coxa valga possuem predisposição de desenvolver doenças debilitadoras e progressivas do quadril<sup>2</sup>.

Os achados radiográficos não são conclusivos, contudo auxiliam no diagnóstico. O crânio pode apresentar espessamento da calota, associado às deformidades da sela túrcica em forma de "sapatilha", calota espessada e fechamento prematuro das suturas<sup>4,7</sup>. O tórax mostra costelas alargadas com aspecto de remos, com escápulas pequenas e de localização alta, fossa glenoide hipoplásica e clavículas alargadas<sup>4,7</sup>. O quadril pode possuir alterações radiográficas semelhantes à doença de Legg-Pethers-Calvé, porém em faixa etária mais precoce<sup>4</sup>. Os achados dos ossos longos evidenciam encurtamento das diáfises e alargamento metafisário, úmero proximal "em forma de machado", ulna e úmero encurvados e córtex espessado de trabeculado grosseiro<sup>4,7</sup>. Nas mãos, nota-se o aspecto em "ponta de lápis" na parte proximal dos metacarpos e falanges trapezoidais, ossos do carpo pequenos e irregulares, bem como tendência de obliquidade da articulação rádio-ulnar distal<sup>4,7</sup>.

Outras alterações deste sistema são a síndrome do túnel do carpo (causada pela compressão do nervo mediano na região do punho pelo depósito de GAG); as contraturas flexionais de dedos (levando ao aspecto de mão em garra), joelhos ou ombros (presente precocemente, constituindo um importante sinal clínico); a displasia óssea; a fragilidade óssea; as alterações na coluna e o encurtamento dos membros e do pescoço<sup>2,6</sup>.

Em conjunto, essas alterações constituem um grande empec-

lho nas tarefas cotidianas do paciente com MPS VI. Desta feita, devem-se acompanhar as alterações osteoarticulares radiográficas em intervalos regulares. Fisioterapia e uso de medicamentos anti-inflamatórios podem trazer benefícios para alguns pacientes. Têm-se obtido melhora significativa no padrão da marcha dos pacientes com MPS VI que realizaram reposição enzimática com galsulfase.

## ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES

As lesões cardíacas muitas vezes são sub-diagnosticadas, haja vista que a doença pulmonar restritiva e as anomalias esqueléticas limitam mais as atividades do paciente e, conseqüentemente, se tornam mais aparentes. As lesões cardiovasculares decorrem do depósito de proteoglicanos, dermatan sulfato e sulfato de condroitina no interstício do miocárdio e nos vasos sanguíneos, e dos efeitos secundários da doença pulmonar e da hipóxia crônica do coração<sup>8</sup>. Por serem frequentes na MPS VI, as lesões cardiovasculares constituem importante causa de morbimortalidade, visto que as alterações cardíacas e pulmonares são progressivas e podem levar à morte, mesmo em adultos jovens<sup>9</sup>.

O tipo de cardiopatia mais frequente na síndrome de Maroteaux-Lamy é a valvopatia. O DS pode depositar-se, infiltrando-se principalmente nas valvas mitral e aórtica, desencadeando uma degeneração valvar progressiva<sup>9,10</sup>. Isso causa tanto estenose quanto insuficiência, ambas podendo ser graves. Doença valvar combinada da aorta e da mitral ocorre com relativa frequência (de forma simultânea em 7% dos pacientes)<sup>2</sup>. A regurgitação na valva mitral está presente na maioria dos casos, seguida pela tricúspide e a aórtica<sup>2</sup>.

Com a progressão da doença, ocorre hipertrofia ventricular esquerda, congestão pulmonar e insuficiência cardíaca. O paciente pode ter como queixa inicial dispneia precipitada por exercícios e/ou por tempo frio, bem como angina estável, e mais tardiamente pode apresentar todas as manifestações da insuficiência cardíaca<sup>10</sup>.

O paciente geralmente inicia o quadro cardíaco com a presença de sopros sistólicos, que permanecem assintomáticos dependendo da agressão da doença, da idade de início e de comorbidades, como um quadro pulmonar avançado. Espessamento de valvas e parede da aorta e afinamento da parede ventricular esquerda com aneurisma apical é visualizado no ecocardiograma transtorácico<sup>11</sup>. A localização apical do aneurisma provavelmente está relacionada ao estresse de parede relativamente alta, que o ápice sofre durante a sístole<sup>11</sup>.

As anormalidades eletrocardiográficas mais comuns são taquicardia sinusal, desvios de eixo e o aumento do alargamento atrial. Já alterações coronarianas mais frequentes na MPS I, quando encontradas, apresentam alto risco e necessidade de procedimento cirúrgico. A presença destas alterações na MPS I também apresenta difícil diagnóstico e nenhum método de rastreamento específico<sup>2</sup>.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é prevalente em 30% dos pacientes com MPS I e deve ser considerada nos que possuem MPS VI. Desenvolve-se provavelmente devido ao estreitamento da artéria aórtica ou renal ou por hipóxia intermitente crônica<sup>2</sup>. Também é comum que os pacientes apresentem cardiomegalia, com desorganização das fibras musculares e regurgitação<sup>12</sup>.

O bom exame físico e a realização de eletrocardiografia e de ecocardiografia seriadas são fundamentais para detectar anormalidades do ritmo ou mudanças na estrutura, ou na função do coração, respectivamente<sup>2</sup>, diagnosticando-se lesão valvar precoce e freando a progressão para distúrbios hemodinâmicos graves. Os pacientes com MPS VI devem submeter-se à avaliação cardíaca a cada um a dois anos<sup>11,12</sup>. A gravidade da alteração cardíaca está relacionada com a idade do paciente<sup>2</sup>. A idade mais avançada, os sintomas exacerbados da mucopolissacaridose e a diminuição da função ventricular (com a fração de ejeção) são fatores de risco significativos para óbito por distúrbio cardiovascular na síndrome<sup>13</sup>. O ecocardiograma também pode ser necessário, juntamente com cultura sanguínea, para avaliar a presença de febre ou a suspeita de endocardite nos pacientes<sup>12</sup>.

No que se refere à intervenção de pacientes cardiopatas com MPS VI, apesar de pouco relatado casos de endocardite bacteriana especificamente na síndrome de Maroteaux-Lamy, deve-se prescrever para todos os pacientes que se submeterem à procedimentos dentários ou outros tipos de cirurgias, antibiótico profilático para evitar o desenvolvimento de endocardite sub-aguda<sup>2</sup>. Antes de se implantar nova valva, muitas vezes é necessário ampliar o anel onde será ela será inserida, devido à intensa fibrose local e, além disso, é necessário encomendar próteses menores sob medida adequada para serem implantadas nesses pacientes, tornando o procedimento oneroso e demorado. Quando não complicada, por exemplo, por endocardite que apresenta alto risco de óbito, a cirurgia dispõe de bons resultados paliativos. Quando a lesão valvar é combinada (aorta e mitral), faz-se a substituição valvar das duas. O procedimento cirúrgico é acompanhado/complementado pelo tratamento clínico, sendo que o paciente faz uso de várias medicações: warfarina, digoxina, verapamil, triamtereno, hidroclortiazida, prednisolona e teofilina. A cura do Maroteaux-Lamy exige a reposição da enzima deficiente e esta pode ser tentada com o transplante medular, que já demonstrou sua eficiência em regredir a maior parte dos sintomas da síndrome, inclusive os distúrbios cardiovasculares<sup>9</sup>.

A sobrevida, no que depende das anormalidades cardíacas, pode variar bastante desde uma parada cardíaca secundária à fibroelastose endocárdica ainda na infância até quadros leves de mucopolissacaridose VI, com poucas manifestações cardíacas em pacientes de 70 anos<sup>9</sup>. Outras alterações metabólicas podem contribuir ainda para aumentar o risco cardiovascular como aumento dos lipídios séricos: colesterol total, triglicérides, LDL, VLDL e níveis baixos de HDL<sup>14</sup>.

## ALTERAÇÕES RESPIRATÓRIAS

O acúmulo de GAG na orofaringe e nas vias aéreas, combinado com sinais dimórficos típicos (incluindo hipoplasia hemifacial e anormalidades dentárias), é geralmente associado ao aumento da viscosidade da secreção nasal, à rinite crônica, ao aumento de tonsilas e de adenoides, ao estreitamento da traqueia e dos brônquios, ao espessamento da epiglote e das cordas vocais, ao aumento do tamanho da língua, responsável por obstrução das vias aéreas<sup>12</sup> e à hepatoesplenomegalia.

As alterações cardíacas e neurológicas, quando presentes, não são responsáveis pelo desenvolvimento de doenças respiratórias.

rias. As consequências funcionais destes achados aumentam o risco de desenvolvimento de infecções do trato respiratório, comprometimento de vias aéreas durante ou após a sedação e anestesia, dispnéia, doença pulmonar restritiva, SAOS e *cor pulmonale*<sup>15</sup>.

Não obstante, a doença restritiva pulmonar pode estar presente nos pacientes com MPS VI acompanhada de pequeno desvio na coluna torácica e cifose, escoliose, além de pequeno aumento na lordose lombar<sup>2</sup>.

Pode-se desenvolver um quadro de SAOS, decorrente de obstrução das vias aéreas superiores e de diminuição da reserva pulmonar. Os sinais clínicos presentes são respiração bucal, roncos, apneia e sono não reparador<sup>12</sup>. Menos frequentemente, pode-se encontrar sonolência diurna, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*<sup>8</sup>. No entanto, a incidência e a gravidade da apneia obstrutiva do sono relacionada à MPS são pouco definidas, mas sabe-se que essa doença é frequente nesses pacientes, e que existem diferenças quanto à sua gravidade nos diferentes tipos de MPS<sup>16</sup>.

Pacientes com *cor pulmonale* devem receber tratamento de suporte com suplementação de oxigênio, ou com pressão positiva. Medicação adicional deve ser prescrita se o paciente apresentar insuficiência cardíaca<sup>2</sup>.

As alterações no aprendizado e no comportamento também podem ser decorrentes do distúrbio do sono. Como avaliação para posterior acompanhamento, a polissonografia pode ser usada para evidenciar a apneia durante o sono<sup>2,8</sup>. A tomografia das vias aéreas superiores e a endoscopia nasal também podem ser utilizadas para diagnosticar a apneia obstrutiva do sono na MPS, e identificar o local e a gravidade da obstrução<sup>17</sup>.

O aumento de volume e a fraca depuração das secreções das vias aéreas podem desencadear pneumonia. A avaliação da função pulmonar pela espirometria forçada e pelos fluxos de volume expiratório e inspiratório deve ser feita com certa frequência, para detectar alguma possível alteração do volume pulmonar ou alguma obstrução. A broncoscopia por fibra ótica pode ser utilizada para avaliação da extensão e da gravidade da infiltração de vias aéreas e do risco anestésico<sup>12</sup>.

A anestesia nesses pacientes deve ser realizada por profissionais experientes em centros com adequado cuidado intensivo<sup>18</sup> e deve também levar em consideração o depósito aleatório de GAG, o que dificulta a intubação traqueal<sup>19</sup>. Estudos revelaram que 25% dos pacientes submetidos à intubação apresentaram dificuldade durante o procedimento e 8% não conseguiram realizá-lo<sup>20</sup>. Alguns pacientes também podem apresentar otite serosa persistente e perda auditiva neurossensorial. É recomendável monitorar a audição regularmente por audiometria<sup>6,21</sup>.

Em alguns casos a intervenção deve ser cirúrgica, como a adenotonsilectomia, utilizada para remover a obstrução das vias aéreas superiores. A manutenção da via aérea é importante, como com CPAP ou BiPAP (ventiladores mecânicos não invasivos). A traqueostomia pode ser uma opção nos casos graves de apneia obstrutiva do sono não responsivos ao CPAP, ou em procedimentos de emergência para tratar anestesia, durante complicações cirúrgicas<sup>2</sup>.

Atualmente não há tratamento específico para anormalidades do trato respiratório inferior. Entretanto, a intervenção agressiva nas

secreções das vias aéreas é altamente recomendada. Antibióticos podem ser necessários. Deve-se considerar ainda a vacinação contra patógenos respiratórios, como *influenza* e pneumococos<sup>12,22</sup>. Deve-se ressaltar que as manifestações clínicas não tiveram correlação significativa com os níveis urinários de GAG ou com a atividade da ARSB, assim como não houve correlação entre os níveis urinários de GAG e a atividade da ARSB<sup>23</sup>.

## ALTERAÇÕES OCULARES

Alterações oculares são comuns em pacientes em MPS VI e podem afetar qualquer parte do olho<sup>24</sup>. Incluem infiltrados corneais, opacificação progressiva da córnea, degenerações pigmentares retinianas<sup>25</sup>, catarata, degeneração vítrea<sup>24</sup>, hipertensão ocular, glaucoma e papiledema, geralmente associado com hidrocefalia comunicante e aumento da PIC (pressão intracraniana), progredindo raramente para atrofia ótica e perda da visão<sup>24-26</sup>. O aumento da PIO (pressão intraocular) e o glaucoma parecem ser mais frequentes na MPS VI do que nos outros tipos<sup>27</sup>. Ptose também foi descrita<sup>24</sup>.

Opacificação da córnea aparenta ser muito prevalente nestes pacientes (ocorre em 95%, dos quais 38% são classificados como portadores de opacificação grave). Está associada ao espessamento da córnea e pode impossibilitar a mensuração da PIO e a visualização da retina e do nervo ótico<sup>12,24</sup>. Os depósitos corneais geralmente estão associados à anomalias esqueléticas<sup>28</sup>. Há excesso de mucopolissacarídeos nos ceratócitos e no estroma corneano, e eventualmente no epitélio e no endotélio corneais. O aspecto é de vidro moído associado às opacidades puntiformes finas no estroma profundo<sup>25</sup>.

A retinopatia é rara na MPS VI, sendo ela a única MPS em que não há relatos de degeneração retiniana significativa<sup>24,27</sup>. Entretanto, pode-se encontrar relativa cegueira noturna em alguns pacientes<sup>2</sup>.

As anormalidades no nervo ótico são frequentemente encontradas, incluindo papiledema leve a moderada em 50% dos casos e atrofia do nervo em 15%<sup>2</sup>. O edema do nervo ótico pode estar relacionado ao aumento da PIC, ao acúmulo de GAG nas células ganglionares do nervo ótico e à compressão do nervo ótico pela dura-máter espessada<sup>2</sup>.

O aumento da PIO é um achado comum (50% dos pacientes) e pode estar relacionado ao estreitamento do ângulo da câmara anterior devido a cistos iridociliares (glaucoma de ângulo fechado) ou à deposição dos GAG nas células trabeculares, bloqueando a reabsorção do humor aquoso (glaucoma de ângulo aberto). Entretanto, o espessamento da córnea e, conseqüentemente, sua maior rigidez, podem contribuir para a falsa elevação (superestimação) da PIO (pseudoglaucoma), levando a conclusões diagnósticas errôneas e a tratamentos desnecessários e onerosos<sup>25</sup>, pois alguns pacientes com PIO, previamente documentada como alta, apresentam PIO normal após o transplante de córnea<sup>8</sup>.

A visão dos pacientes com MPS VI deve ser continuamente monitorada e suas alterações tratadas de forma agressiva com o objetivo de prevenir a cegueira, visto que o prejuízo visual é comum e ocorre em 40%, sendo que 15% possuem somente percepção luminosa. Além disso, a maioria dos pacientes possui hipermetropia<sup>2</sup>.

Recomendam-se avaliações oftalmológicas regulares, apropriadas para a idade de cada paciente. Alterações visuais de início recente como visão embaçada, perda da visão noturna e diminuição da acuidade visual devem ser investigadas imediatamente. Em exames anuais, o paciente deve ser avaliado quanto à presença de estrabismo, diminuição da acuidade visual, problemas de refração e mensuração da PIO. Embora possa ser difícil, deve-se medir o campo visual quando houver alterações na aparência do nervo ótico ou aumento da PIO. A fundoscopia após midríase deve ser realizada, tirando-se fotografias sempre que possível<sup>2,22,24</sup>.

O tratamento baseia-se na utilização de lentes corretoras, medicamentos, e/ou realização de cirurgia para controlar a PIO e corrigir o estrabismo (quando necessário) e a ambliopia<sup>8</sup>. O transplante de córnea (ceratoplastia penetrante) pode ser utilizado com sucesso para corrigir a opacificação corneal grave associada à perda da visão, apesar de os depósitos na córnea transplantada poderem recorrer com o tempo<sup>22,26</sup>. Em casos de aumento da PIC, um desvio ventrículo-peritoneal pode ser eficaz na prevenção de atrofia ótica e na perda de visão em alguns pacientes. A descompressão neurocirúrgica do nervo ótico também pode ser considerada<sup>2,24</sup>. Há relatos de que o transplante de medula óssea associa-se com a redução da opacificação corneana e das inclusões citoplasmáticas conjuntivais, com resolução do edema do nervo ótico e melhora ou estabilização inicial da função retiniana. Entretanto, o acompanhamento em longo prazo não mostrou melhora contínua<sup>27</sup>. Em 2009, Koseoglu e col.<sup>26</sup> relataram o primeiro caso de reversão de papiledema e melhora da acuidade visual em paciente de 11 anos com MPS VI que recebeu a terapia de reposição enzimática com arilsulfatase B humana recombinante (rhASB), a galsulfase. Esse resultado sugere que a terapia de reposição precoce com galsulfase pode prevenir ou reduzir o edema e a atrofia do nervo ótico e, conseqüentemente a cegueira nos pacientes com MPS VI, na ausência de PIC elevada<sup>22</sup>.

Pitz e col.<sup>27</sup> disponibilizaram os primeiros dados disponíveis sobre mudanças oculares observadas durante a terapia com galsulfase em uma *coorte* de sete pacientes com MPS VI acompanhados por um período médio de 44 meses. Não se verificou progressão das lesões oculares em seis pacientes, o que é positivo no contexto de uma doença de natureza progressiva. Entretanto, esse fato contrasta com os benefícios bem documentados da terapia em outros sistemas<sup>1,2,22</sup>, o que poderia ser explicado pelo fato de a maioria dos tecidos oculares serem bradiotróficos e derivados da crista neural, pela possível dificuldade da enzima de atravessar a barreira hemato-retiniana, e pelo fenótipo ocular mais grave dos pacientes.

## ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS

Hidrocefalia, desordens da medula espinhal e compressão medular, que pode estar em vários níveis, principalmente cervical, são as alterações neurológicas mais frequentes na MPS VI<sup>12</sup>. A síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI) assim como a síndrome de Morquio (MPS IV) não altera a inteligência do portador<sup>3,29</sup>, sendo o retardo mental relacionado à ocorrência concomitante da doença da sulfatase múltipla<sup>1</sup>, um tipo de doença lisossômica. A síndrome do túnel do carpo, causada pela compressão do nervo mediano, resulta do acúmulo de GAG no retináculo dos múscu-

los flexores e é agravada pelas alterações dos ossos do carpo<sup>1</sup>. Estudos eletrofisiológicos demonstram que a maioria dos pacientes com MPS VI apresenta a síndrome bilateralmente, cuja evolução ocorre de forma progressiva e grave<sup>1</sup>.

A etiologia da hidrocefalia na MPS VI relaciona-se às meninges, espessamento da dura-máter (por depósito de GAG, especialmente em nível cervical) e disfunção da aracnoide<sup>1,31</sup>. O diagnóstico é realizado pela tomografia computadorizada ou pela ressonância nuclear magnética. Nem sempre é fácil, pois a dilatação ventricular pode estar relacionada à atrofia cortical, fazendo-se necessária a determinação da PIC. Os sinais típicos de hidrocefalia obstructiva como dores de cabeça diurnas, vômitos e papiledema estão, em geral, ausentes, embora alguns pacientes possam apresentar rápida deterioração visual<sup>1</sup>.

A compressão medular correlaciona-se ao acúmulo progressivo de GAG na dura-máter e ligamentos próximos a essa região, cifoescoliose e estenose óssea. Inicialmente, pode ser visível à avaliação clínica com sinais que progridem para fraqueza das extremidades inferiores, paraplegia espástica ou quadriplegia<sup>1</sup>. A intervenção neurocirúrgica se mostra bastante eficaz, dependendo do nível de compressão, uma vez que a terapia com reposição enzimática não mostrou resultados satisfatórios por não atravessar a barreira hematoencefálica<sup>29,30</sup>.

A instabilidade atlantoaxial devido à displasia do processo odontóide leva à lesão de nervos, ou até mesmo do cordão espinhal<sup>1</sup>. Pensando nessas conseqüências, a prevenção da displasia torna-se um ponto importante no tratamento da MPS VI. Outra causa de lesão de nervos ou do cordão espinhal são as formas anormais dos corpos vertebrais.

Para identificar as alterações neurológicas, é de suma importância a realização regular de exames neurológicos, oftalmológicos e radiológicos. Com maior eficácia na identificação das alterações descritas, o médico passa a intervir em fase menos avançada da alteração e conseqüentemente evita a perda da função<sup>30</sup>.

## OUTRAS ALTERAÇÕES

Além das alterações já descritas os pacientes com MPS VI podem apresentar alterações craniofaciais, aumento do perímetro cefálico, retardo no fechamento da fontanela, pescoço curto com cabeça grande, feições grosseiras, apêndice nasal achatado (gargolismo), rigidez da articulação temporomandibular, diminuição do ângulo mandibular, micrognatismo, retrognatismo, macroglossia e laringe em posição anterior à habitual<sup>2,6</sup>. As mãos podem ser pequenas, largas e grossas<sup>10</sup>. Alterações abdominais, como hérnias umbilicais e inguinais, hepatoesplenomegalia, protusão do abdômen e da pele, como espessamento, diminuição da elasticidade e hirsutismo também podem fazer parte do quadro clínico do paciente<sup>12</sup>.

De uma forma geral, um ponto importante de início para o tratamento cirúrgico consiste em precaver as emergências respiratórias comuns a esses pacientes, pois devido aos fatores mencionados, sobretudo as alterações abdominais, da caixa torácica, do pescoço e da cavidade oral, os pacientes com MPS VI passam a ter um risco mais elevado durante a anestesia, podendo precipitar a apneia e a insuficiência respiratória. Sendo assim, tenta-se a intubação orotraqueal ou até mesmo a traqueostomia<sup>10</sup>.

Em razão da clínica da MPS VI ser muito vasta, é importante o acompanhamento multidisciplinar, para prevenir, diagnosticar e tratar precocemente suas complicações, melhorando a qualidade de vida do seu portador e oferecendo apoio à família.

## REFERÊNCIAS

- Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis vi (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 2005;115(6):e681-9.
- Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120(2):405-18.
- Turtelli CM. Manifestações radiológicas da mucopolissacaridose tipo VI. *Radiol Bras* 2002;35(5):311-4.
- Ishida A, Pinto JA, Kuwajima SS, et al. Doença osteometabólica. In: Hebert S, Barros TEPE, Xavier R, et al. (editores). *Ortopedia e traumatologia: princípios e prática*. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2009. p. 843-7.
- Bender F, Costa FM, Schwartz IV, et al. Mucopolissacaridose tipo VI no Brasil: Análise molecular e distribuição geográfica. Disponível em <<http://web2.sbg.org.br/congress/sbg2008/pdfs/2009/GH185-29726.pdf>>.
- Cardoso-Santos A, Azevedo AC, Fagundes S, et al. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr* 2008;84(2):130-5.
- De Paula AC, Bertola DR, Albano LMJ, et al. Achados radiológicos em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI. *Rev Imagem* 2006;28(1):7-12.
- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
- Kim KH, Decker C, Burton BK. Successful management of difficult infusion-associated reactions in a young patient with mucopolysaccharidosis type VI receiving recombinant human arylsulfatase B (galsulfase [Naglazyme]). *Pediatrics* 2008;121(3):714-7.
- Tan CT, Schaff HV, Miller FA Jr, et al. Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamy syndrome. *Circulation* 1992;85(1):188-95.
- Oudit GY, Butany J, Williams WG, et al. Images in cardiovascular medicine. Left ventricular aneurysm associated with mucopolysaccharidosis type VI syndrome (Maroteaux-Lamy syndrome). *Circulation* 2007;115(5):e60-2.
- Spranger JW, Koch F, McKusick VA, et al. Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy's disease). *Helv Paediatr Acta* 1970;25(4):337-62.
- Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, et al. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr* 2002;91(7):799-804.
- Borges MF, Tavares FS, Silva PCL, et al. Mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy): avaliação endócrina de três casos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47(1):87-94.
- Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine* 1988;67(4):209-19.
- Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, et al. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;58(2):127-38.
- Santamaria F, Andreucci MV, Parenti G, et al. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(5):743-9.
- Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995;72(3):263-7.
- Shinhar SY, Zablocki H, Madgy DN. Airway management in mucopolysaccharide storage disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(2):233-7.
- Walker RW, Darowski M, Morris P, et al. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. *Anaesthesia* 1994;49(12):1078-84.
- Ruckenstein MJ, Macdonald RE, Clarke JT, et al. The management of otolaryngological problems in the mucopolysaccharidoses: a retrospective review. *J Otolaryngol* 1991;20(3):177-83.
- Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(1):51-60.
- Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* 2004;66(3):208-13.
- Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, et al. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 2006;51(1):1-17.
- Canedo MG, Almeida LN, Silva RG, et al. Pseudo-glaucoma in type VI mucopolysaccharidosis: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69(6):933-5.
- Koseoglu ST, Harmatz P, Turbeville S, et al. Reversed papilledema in an MPS VI patient with galsulfase (Naglazyme) therapy. *Int Ophthalmol* 2009;29(4):267-9.
- Pitz S, Ogun O, Arash L, et al. Does enzyme replacement therapy influence the ocular changes in type VI mucopolysaccharidosis? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;249(7):975-80.
- Alroy J, Haskins M, Birk DE. Altered corneal stromal matrix organization is associated with mucopolysaccharidosis I, III and VI. *Exp Eye Res* 1999;68(5):523-30.
- Pyeritz RE. Doenças hereditárias do tecido conjuntivo in: Goldman L, Ausiello D, (editores). *CECIL tratado de Medicina interna*. 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1907-99
- Vougioukas VI, Berlis A, Kopp MV, et al. Neurosurgical interventions in children with Maroteaux-Lamy. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 2001;35(1):35-8.

# Doença de Madelung. Relato de caso\*

## Madelung's disease. Case report

Angela Cristina Bortoncello<sup>1</sup>, Renata Viana da Silva<sup>2</sup>, Rafael Lírio Bortoncello<sup>3</sup>, Patrícia Érica C. Daldon<sup>4</sup>

\*Recebido do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti (HMMG), Campinas, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A doença de Madelung, também conhecida como lipomatose simétrica benigna (LSB), é um tipo raro de lipodistrofia que se caracteriza por deposição simétrica de tecido adiposo no pescoço, porção superior do tronco e membros, determinando um desfiguramento progressivo do paciente. De etiologia desconhecida, a doença acomete principalmente homens, etilistas e, embora usualmente assintomática, pode causar complicações graves, tais como compressão traqueal, laríngea ou mediastinal. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de doença de Madelung, bem como sua possível patogênese e tratamento.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 45 anos, etilista, cardiopata, com lipomas distribuídos simetricamente na região cervical e superior do tórax. Exames gerais sem alterações e tomografia cervical com diminuição discreta da luz traqueal.

**CONCLUSÃO:** A LSB, relatada como doença benigna, pode originar massas volumosas e sintomas compressivos de vias aéreas, conferindo prognóstico reservado. Ressalta-se a importância da suspeição diagnóstica, que é feita à ectoscopia.

**Descritores:** Doença de Madelung, Lipomatose, Lipomatose simétrica benigna.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Madelung's disease, also known as benign symmetric lipomatosis (BSL), is a rare type of lipodystrophy characterized by symmetric deposits of adipous

tissue in neck, upper trunk and limbs, determining a progressive disfigurement of the patient. Of unknown etiology, this disease occurs usually in men, alcoholic and, despite asymptomatic, it may lead to severe complication – as tracheal, laryngeal and mediastinal compression. The objective of this study was report a Madelung's disease case, as well as the possible pathogenesis and treatment.

**CASE REPORT:** An alcoholic and cardiopatic 45 year-old male patient, with symmetric lipomas in the cervical region and upper part of trunk, and a light tracheal compression, shown in cervical tomography.

**CONCLUSION:** The BSL, although considered a benign disease, it can generate bulky masses and airways compression symptoms, and so a bad prognosis. Because of it, the clinical suspicion becomes important. It is suggested by ectoscopy.

**Keywords:** Benign symmetrical lipomatosis, Lipomatosis, Madelung's disease.

### INTRODUÇÃO

Inicialmente descrita por Brodie, em 1846, e posteriormente caracterizada por Otto Madelung (1888) e Launois e Bensaude (1898)<sup>1,2</sup>, a doença de Madelung, também conhecida como lipomatose simétrica benigna (LSB), é um tipo raro de lipomatose que se caracterizam por deposição simétrica de tecido adiposo no pescoço, ombros, regiões supraclaviculares, suboccipital e tronco, determinando um desfiguramento progressivo. De etiologia desconhecida, acomete preferencialmente homens e a adicção ao álcool é observada. Embora usualmente assintomática, pode cursar com graves complicações, tais como compressão traqueal, laríngea ou mediastinal<sup>2,3</sup>. Polineuropatia e disautonomia são observadas. A excisão cirúrgica é o único procedimento efetivo de tratamento sendo, em geral, trabalhosa devido à presença de trajetos fibrosos e hipervascularização no tecido lipomatoso<sup>4</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de doença de Madelung, tipo raro de lipodistrofia, bem como sua possível patogênese e tratamento.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, caucasiano, 45 anos, gastrônomo, natural de Minas Gerais, procedente de Campinas. Procurou o Pronto-Socorro por quadro de dispneia aos mínimos esforços e edema nos membros inferiores, sendo diagnosticada insuficiência cardíaca congestiva. Antecedentes pessoais de hipertensão arterial sistêmica, fibrilação atrial, etilismo e diversas internações por dispneia, atribuídas a descompensação do quadro cardíaco.

1. Médica Estagiária do Serviço de Dermatologia Professor Dr. Ney Romiti do Hospital Guilherme Álvaro/Fundação Lusíada. Santos, SP, Brasil

2. Médica Especializanda da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

3. Graduando de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil

4. Professora Doutora da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil

Apresentado em 28 de janeiro de 2010

Aceito para publicação em 04 de maio de 2010

Endereço para correspondência:

Dra. Angela Cristina Bortoncello

R. Cunha Moreira, 223/504 – Encruzilhada

11050-241 Santos, SP.

Fones: (13) 3302-0724 – (13) 8137-0724

E-mail: angelabortoncello@bol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Não eram queixas do paciente naquela internação, porém eram visíveis ao exame físico, o abaulamento na região parotídea e submandibular, giba (Figuras 1 e 2) e nos antebraços nódulos de tamanhos variados, entre 2 e 4 cm, normocrômicos, fibroelásticos, não aderentes a planos profundos. Negava sintomas sugestivos de polineuropatia ou alterações urinárias.



Figura 1 – Nódulos normocrômicos coalescentes acometendo região parotídea e submandibular



Figura 2 – Nódulo normocrômico na região cervical posterior conferindo aspecto de giba

Referia apresentar giba desde os 20 anos de idade e aumento da região parotídea há quatro anos, quando procurou o serviço de Dermatologia, tendo sido realizado exame histopatológico das lesões nodulares, evidenciando-se lipomas. Há cerca de cinco meses, iniciou aumento da região submandibular, acompanhada de sensação de compressão de região cervical, quando na posição supina. Durante a internação, foram realizados exames laboratoriais: eletrólitos, função renal e tireoidiana, perfil lipídico e glicêmico sem alterações.

A radiografia de tórax apresentava aumento global de área cardíaca, sem alterações de partes moles. O ecocardiograma apresentava movimentação anômala das câmaras cardíacas, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, dilatação global das câmaras cardíacas com fração de ejeção (por Teichholz) de 33%, insuficiência mitral de grau moderado, hipertensão pulmonar moderada (pres-

são sistólica de artéria pulmonar estimada em 49 mmHg). Realizaram-se tomografias computadorizadas (TC): cervical: aumento do volume dos planos gordurosos na região cervical - compatível com lipomatose cervical - sem linfonodomegalia; redução discreta da luz traqueal por compressão extrínseca (Figura 3); torácica: derrame pleural bilateral, sem outras alterações; abdômen: baço de volume normal, com áreas hipodensas de permeio, não captantes de meio de contraste, compatíveis com depósito de gordura visceral, sem linfonodomegalias intra ou retroperitoneais, fígado sem alterações (Figura 4).



Figura 3 – Lipomatose cervical (\*); redução discreta da luz traqueal por compressão extrínseca (seta)



Figura 4 – Baço com áreas hipodensas (setas) sugestivo de depósito de gordura visceral

Diagnosticou-se então um quadro de dispneia de origem cardíaca, sendo realizado o suporte pertinente. A obstrução traqueal, observada na tomografia cervical, poderia ter contribuído para a sensação de compressão, referida como mais intensa ao decúbito. O paciente apresentou melhora após compensação do quadro cardíaco e recebeu alta hospitalar com encaminhamento para o Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço para programação do tratamento cirúrgico. Após aproximadamente 10 meses, apresentou nova descompensação clínica, evoluindo com parada cardiorrespiratória (PCR) sem resposta às manobras de reanimação. Ressalta-se que, apesar da compressão traqueal visualizada na tomografia cervical, não foi observada dificuldade na intubação orotraqueal.

## DISCUSSÃO

A doença de Madelung ou LSB é classificada em tipos I e II. O caso relatado enquadra-se no tipo I, que se caracteriza por massas lipomatosas na região parotídea, cervical, supra-escapular e deltoidea, podendo haver comprometimento de planos profundos. No tipo II, a lipomatose é difusa, gerando uma aparência de obesidade simples<sup>4</sup>.

A LSB é rara, predomina em homens brancos de origem mediterrânea, com idade entre 30 e 60 anos, frequentemente associada ao etilismo crônico e em menor proporção à hiperuricemia, hiperlipidemia, intolerância à glicose, macrocitose, acidose tubular renal, polineuropatia e hepatopatia<sup>1,4,5</sup>. No caso descrito, o perfil lipídico, hepático e glicêmico, bem como as dosagens de ácido úrico e eletrólitos estavam normais. O paciente não apresentava sintomas de polineuropatia que, de acordo com Pinto e col. acarreta pior evolução devido ao aumento da morbidade<sup>6</sup>.

Embora não observadas no presente estudo são características da síndrome, o pescoço de Madelung que, pela deposição anormal de massas lipomatosas na região cervical, confere um aspecto de “colar de cavalo”. A forma pseudoatlética, decorrente da deposição de tecido adiposo no tórax, abdômen e porção proximal dos membros, foi descrita inicialmente por Launois e Bensaude e ainda é de grande valia ao diagnóstico<sup>5,7</sup>.

Por vezes, a LSB pode cursar com complicações mais graves, decorrente da compressão do sistema aero-digestivo; manifestando-se com disfagia, disfonia e dispneia. No presente estudo, a discreta obstrução da via aérea pode ter contribuído para o agravamento da dispneia. Ressalta-se o antecedente de diversas internações por tal sintoma, sempre atribuídas à descompensação cardíaca, sem outras investigações, ainda que a lipomatose cervical fosse facilmente percebida ao exame físico.

Segundo Viton e col.<sup>8</sup>, a patogênese estaria relacionada com defeitos ao nível de catecolaminas e disfunção do AMPc nos adipócitos, responsáveis pela lipólise. Acredita-se que o álcool participe do processo de hiperplasia dos adipócitos em indivíduos geneticamente suscetíveis, através dos efeitos pró-lipogênese, antilipolítico e de diminuição da oxidação lipídica<sup>5,8</sup>.

A transformação maligna das lesões nodulares é extremamente rara, relatada na literatura em um único caso<sup>1</sup>. A morte decorre normalmente de complicações do abuso alcoólico, hipertensão portal e atrofia cerebral, e não por uma complicação direta dos depósitos gordurosos<sup>6</sup>.

O diagnóstico é eminentemente clínico e os aspectos radiológi-

cos e tomográficos são bastante característicos, os quais foram decisivos para a caracterização da LSB neste paciente. A realização de exames complementares é necessária para afastar doenças associadas.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com lipomatose familiar múltipla, sarcomas, angiolipomas, lipoblastomas, neurofibromatose, síndrome de Dercum, síndrome de Hanhart, síndrome da polidisplasia, doença de Cushing, doenças linfoproliferativas, doenças da tireoide e distrofias musculares<sup>4</sup>.

O tratamento cirúrgico é o mais efetivo, podendo ser por ressecção ou por lipossucção. As recidivas são comuns, devido à dificuldade de excisão completa dos tumores. O uso diário de beta 2-agonistas, na tentativa de aumentar a lipólise adrenérgica e assim gerar redução do diâmetro das áreas acometidas, foi descrito em um paciente apenas, necessitando, portanto, de estudos que comprovem sua eficácia<sup>5,6</sup>.

Apesar do seu padrão histológico benigno, LSB parece ser denominação paradoxal, visto que alguns pacientes apresentam sintomas oriundos de compressão traqueal, mediastinal e laríngea, podendo acarretar mau prognóstico. Enfatiza-se que um exame físico detalhado, iniciado pela ectoscopia, aventa facilmente a hipótese de doença de Madelung.

## REFERÊNCIAS

1. González-García R, Rodríguez-Campo FJ, Sastre-Pérez J, et al. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease): case reports and current management. *Aesthetic Plast Surg* 2004;28(2):108-13.
2. Oliveira J, Gomes PA, Cucé LC. Lipomatose simétrica benigna. *An Bras Dermatol* 1995;70(4):333-4.
3. Cavalcanti MA, Kaieda I. Síndrome de Madelung – relato de um caso e revisão de literatura. *Rev Med Paraná* 1995;52(1/2):10-5.
4. Vieira MV, Grazziotin RU, Abreu M, et al. Lipomatose simétrica múltipla (doença de Madelung) – Relato de um caso. *Radiol Bras* 2001;34(2):119-21.
5. Araújo LMB, Rego VRPA, Dias NFC, et al. Lipomatose simétrica benigna (doença de Madelung): relato de caso. *An Bras Dermatol* 1996;71(6):495-8.
6. Pinto JA, Pinto HCF, Ferreira RDP, et al. Doença de Madelung: relato de casos e revisão da literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003;69(1):136-41.
7. Gon AS, Minelli L, Mendes MF. Lipomatose simétrica benigna. *An Bras Dermatol* 2005;80(5):545-6.
8. Viton R, Pascual I, Blesa I, et al. Lipomatosis Múltiple (Enfermedad de Madelung): presentación de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Rev Argent Cir* 2006;90(5/6):178-80.

# Aspectos etiopatogênicos do câncer exócrino do pâncreas. Relato de caso\*

## *Etiopathogenic aspects of the exocrine pancreatic cancer. Case report*

João Gaspar Corrêa Meyer Neto<sup>1</sup>, Guilherme Loures Penna<sup>2</sup>

\*Recebido da Clínica Bambina, Rio de Janeiro, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Nos últimos 30 anos tem sido observado aumento significativo na prevalência populacional do câncer exócrino pancreático, notadamente na sua forma mais comum, o adenocarcinoma ductal primário. Um volumoso conjunto de fatores etiopatogênicos, manifestações e de complicações clínicas associadas têm sido relatadas, priorizando um viés de doença sistêmica para esta neoplasia regional do abdômen. O objetivo deste estudo foi relatar os aspectos etiopatogênicos do câncer de pâncreas a partir de um caso da rara síndrome de Peutz-Jeghers.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 79 anos, tabagista e portadora de síndrome de Peutz-Jeghers, apresentando queixa de importante emagrecimento nos últimos meses e dificuldade recente de compensação de diabetes *mellitus* pré-existente. O exame físico do abdômen revelava presença de massa palpável no epimesogástrico. Apresentava manchas pigmentadas no lábio inferior, tonalidade difusamente escurecida da pele e impregnação melânica no palato. Os exames laboratoriais acusavam presença de anemia, hipoalbuminemia, hiperglicemia importante e dosagens normais de CA 19-9 e CEA. A tomografia computadorizada (TC) espiral do abdômen revelou lesão hipodensa na cabeça pancreática com dilatação universal do ducto de Wirsung e linfonodomegalias peripancreáticas. Diversas e pequenas imagens hipodensas no fígado, sugestivas de implantes secundários, bem como sinais de comprometimento da veia mesentérica superior, também foram observadas ao exame tomográfico. Um diagnóstico clínico de tumor exócrino maligno do pâncreas com doença em estágio avançado foi feito e confirmado por biopsia hepática guiada por TC, a qual demonstrou padrão de adenocarcinoma.

**CONCLUSÃO:** Três fatores etiopatogênicos estão presentes nesta

paciente: tabagismo de longa data, a existência de diabetes e a história conhecida de síndrome de Peutz-Jeghers.

**Descritores:** Câncer de pâncreas, Síndrome de Peutz-Jeghers.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** In the last thirty years a significant increase in the population prevalence of exocrine pancreatic cancer has been observed, especially in its most common form, primary ductal adenocarcinoma. A series of etiopathogenic factors, manifestations and medical complications have been reported, giving priority bias to systemic disease for this regional cancer of the abdomen. The aim of this study was to review the etiopathogenic aspects of pancreatic cancer from a rare case of Peutz-Jeghers.

**CASE REPORT:** Female patient, 79 year-old, smoker patient with known Peutz-Jeghers syndrome complained of significant weight loss in the past months and recent difficulty in managing her existing diabetes mellitus. Physical examination of the abdomen revealed a palpable mass in mesogastric space. The patient shows pigmented macules on the lower lip, diffusely darkened skin pigmentation and melanin impregnation of the palate. Laboratory tests accused anemia, hypoalbuminemia, important hyperglycemia and normal serum CA 19-9 and CEA. The spiral CT of the abdomen revealed a hypodense lesion in the pancreatic head with universal dilation of the Wirsung duct and peripancreatic lymph nodes. Several small hypodense images in the liver suggestive of secondary implants, as well as signs of involvement of the superior mesenteric vein were also observed in the CT scan. A clinical diagnosis of malignant tumor of the exocrine pancreas with advanced disease was suggested and confirmed by liver biopsy guided by computerized tomography, which was in accordance with adenocarcinoma.

**CONCLUSION:** Three etiopathogenic factors are present in this patient: a long time smoking history, the existence of diabetes and known history of Peutz-Jeghers.

**Keywords:** Pancreatic cancer, Peutz-Jeghers syndrome.

### INTRODUÇÃO

O câncer exócrino do pâncreas é representado em 75% a 90% das vezes pelo adenocarcinoma ductal. O câncer pancreático é fundamentalmente uma doença genética, com mutações hereditárias e adquiridas em genes associadas com o desenvolvimento de câncer. As lesões exócrinas tumorais também englobam outras doenças menos comuns, tais como carcinoma de células acinares, carcinoma adenoescamoso, carcinoma mucinoso, carcinoma de células gigantes, cistoadenocarcinoma, tumores císticos papilares, ectasia ductal mucinosa, neoplasia

1. Internista do Serviço de Clínica Médica do Hospital de Ipanema. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

2. Mestre em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Apresentado em 25 de setembro de 2009

Aceito para publicação em 15 de junho de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. João Gaspar Corrêa Meyer Neto

Rua Bambina, 56/203 – Botafogo

22251-050 Rio de Janeiro, RJ.

Fone e Fax: (21) 2286-1043 / 2266-3673

E-mail: jgcmn@yahoo.com.br // guipenna@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

intraductal papilifera, fibrossarcoma, leiomiossarcoma e linfomas primários, todas elas representando menos de 10% dos casos.

A síndrome de Peutz-Jeghers é uma doença rara autossômica dominante caracterizada por pólipos hamartomatosos, sem potencial de transformação maligna, espalhados por toda a extensão do trato gastrointestinal, bem como pigmentações melanóticas mucosas e cutâneas observadas em torno dos lábios, mucosa oral, face, genitália e superfície palmo-palmar. As lesões em membrana mucosa oral são consideradas condição *sine qua non* para o diagnóstico desta entidade e são representadas por maculas castanho-escuras, negras e negro azuladas irregularmente distribuídas nas gengivas, palato duro e da mucosa bucal. Os pólipos determinam risco de invaginação por serem em geral do tipo pedunculado, grandes e de contorno lobulado e firme. Os pólipos frequentemente, mas nem sempre estão presentes, sendo 25% deles encontrados em topografia gástrica, 30% em cólon e 100% no intestino delgado. As maculas pigmentadas são já identificadas nos primeiros anos de vida, e os pólipos quando existentes, antes dos 30 anos de idade. Dor abdominal, sangramento e anemia são os sintomas habituais destes. Quando adenocarcinoma gastrointestinal é observado, é originário de lesão adenomatosa concomitante. A síndrome se complica em 5% dos casos pelo aparecimento de carcinoma exócrino do pâncreas. Carcinomas de mama, pulmões, ovário e útero e tumores testiculares de células de Sertoli podem ser observados. A base genética subjacente para a síndrome de Peutz-Jeghers é a mutação do gene *STK11* (*LKB1*), localizado no cromossoma 19 (loco cromossômico 19p13). Este gene codifica uma proteína com atividade serina/treonina cinase.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão dos aspectos etiopatogênicos do câncer de pâncreas a partir de um caso da rara síndrome de Peutz-Jeghers.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 79 anos, sabidamente portadora da síndrome de Peutz-Jeghers, tabagista de longa data, com quadro de diabetes conhecido há pelo menos 2 anos, que nos últimos 3 meses tornou-se de difícil controle clínico necessitando administração de insulina. Relatava perda de peso de pelo menos 5 kg, apesar da ausência de dor abdominal, icterícia e outros sintomas. Observou-se ao



Figura 1 – Pigmentações melanóticas em torno dos lábios e da mucosa oral

exame físico a presença de massa no abdômen superior, além de pigmentações melanóticas observadas em torno dos lábios e da mucosa oral (Figura 1). A dosagem dos antígenos carcinoembrionários e CA 19.9 não se revelou elevados. Tomografia computadorizada (TC) espiral do abdômen revelou massa hipodensa na cabeça do pâncreas com dilatação universal do ducto de Wirsung, bem como existência de várias linfonodomegalias abdominais em topografia peripancreática e retrocava, e também de pequenas imagens compatíveis com implantes hepáticos. O diagnóstico confirmatório foi obtido por punção biópsia da massa guiada por TC. A paciente foi orientada para tratamento quimioterápico.

## DISCUSSÃO

O câncer primário do pâncreas de origem exócrina é a quarta causa mais comum de morte por câncer nos Estados Unidos da América do Norte e diversos fatores de risco para sua aquisição são já conhecidos. O hábito de fumar tem sido mostrado aumentar o risco. Tem sido estimado que o consumo de tabaco contribua para o desenvolvimento de 20% a 30% dos casos de câncer de pâncreas<sup>1</sup>, e a cessação do hábito de fumar possa reduzir o risco do aparecimento desta neoplasia<sup>2</sup>. Outros fatores relacionados e conhecidos são idade avançada, baixo nível socioeconômico, diabetes *mellitus*<sup>3</sup>, pancreatite crônica, cirrose, obesidade, altura elevada, baixo nível de atividade física, dietas com alto teor de colesterol e de gordura, exposição ocupacional prolongada a alguns carcinógenos (derivados da gasolina 2-naftilamina e benzidina e poeiras de metais), nativos do Havaí, sexo feminino, afro-americanos do sexo masculino, judeus não sefaraditas e portadores de algumas síndromes genéticas decorrentes de mutação de células de linhagem germinativa<sup>4</sup>. Dentre elas se destacam a doença de Lindau Von Hippel, ataxia-telangectasia, melanoma molar múltiplo familiar, câncer familiar da mama e câncer colorretal não polipose familiar e a síndrome de Peutz-Jeghers<sup>5</sup>.

## CONCLUSÃO

Pacientes com essa síndrome têm risco aumentado em mais de 100 vezes de desenvolver câncer pancreático<sup>6</sup>. Embora alguns desses fatores de risco possam ser evitados ou minimizados, no caso em questão a junção de três fatores; sendo um de natureza genética, propiciaram um ambiente propenso ao aparecimento desta temível neoplasia maligna.

## REFERÊNCIAS

1. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(2):197-209.
2. Mulder I, van Genuyten ML, Hoogenveen RT, et al. The impact of smoking on future pancreatic cancer: a computer simulation. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl 4):74-8.
3. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273(20):1605-9.
4. Hruban RH, Petersen GM, Ha PK, et al. Genetics of pancreatic cancer. From genes to families. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7(1):1-23.
5. Dormandy TL. Gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation (Peutz-Jeghers syndrome). *N Eng J Med* 1957;256(25):1186-90.
6. Ralph H. Hruban, Robb E. Wilentz. The pancreas. In: Robbins and Cotran. *Pathologic basis of disease*. 7<sup>th</sup> ed. Boston: Saunders; 2004. p. 939-53.

# Opções terapêuticas e dificuldades no manuseio de paciente acromegálica. Relato de caso\*

## *Therapeutic options and difficulties in the handle of the patient with acromegaly. Case report*

Carolina Lemos Souto<sup>1</sup>, Luiza Paulino Guerra<sup>2</sup>, Edvaldo Casoti Junior<sup>3</sup>, Levimar Rocha Araujo<sup>4</sup>

\*Recebido do Centro de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário São José (CEM-HUSJ), Belo Horizonte, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A acromegalia é uma doença rara, na qual há excesso de hormônio do crescimento no organismo, geralmente pela existência de um adenoma hipofisário. Sua evolução é lenta e a incidência é maior na 4ª e 5ª décadas de vida. O objetivo deste estudo foi relatar o caso de paciente, relativamente jovem, portadora de acromegalia e analisar as dificuldades no seu tratamento.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 28 anos, portadora de acromegalia há pelo menos sete anos, quando foi feito o diagnóstico. Foram realizadas medidas terapêuticas previstas na literatura atual, na tentativa de normalizar os níveis séricos do hormônio do crescimento, do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 e de reduzir o tamanho do tumor. Primeiramente, a paciente foi submetida à cirurgia transfenoidal com retirada parcial do tumor, seguida de radioterapia convencional adjuvante. A não normalização dos níveis hormonais implicou nova conduta, agora a medicamentosa, com a introdução da bromocriptina (2,5 mg/dia), fármaco agonista dopaminérgico. A persistência dos altos níveis hormonais séricos fez com que houvesse troca do medicamento para uma nova classe, os análogos da somatostatina (octreotide LAR, uma ampola de 30 mg/mês), que também resultou no insucesso terapêutico.

**CONCLUSÃO:** Diante do exposto, nova medida terapêutica deve ser avaliada, seja pela adoção combinada com novo fármaco, o pegvisomanto, seja pela combinação com outros fármacos, ou até mesmo avaliar nova intervenção cirúrgica.

**Descritores:** Acromegalia, Cirurgia transfenoidal, Octreotide.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The acromegaly is a rare disease due to the excess of growth hormone in the organism, usually caused by a pituitary adenoma. The disease has slow progression and its rate is higher at the 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> decade of life. The goal of this case report is to analyze and discuss the difficulties in the treatment of an acromegalic relatively young patient.

**CASE REPORT:** Female patient, 28 year old, known to have acromegaly for at least 7 years when the diagnostic was done. Therapeutic measures were taken, predicted by the actual literature, in the attempt to restore to normal the serum levels of growth hormone, the insulin-like growth factor and trying to reduce the size of the tumor. Initially, the patient was submitted to a transfenoidal surgery, with a partial extraction of the adenoma, followed by conventional adjuvant radiotherapy. The persistence of high hormone levels implied in a new approach, now using drugs, with the introduction of bromocriptin (2.5 mg/day) (dopamine agonist drug). After the new therapy, the hormones' serum levels were still high and the introduction of somatostatin analogs (octreotide LAR, 30 mg/month) had no effect whatsoever.

**CONCLUSION:** Due to this situation, other therapies have to be assessed. Either using only one new drug pegvisomant, or blending drugs, or even consider a new surgery intervention.

**Keywords:** Acromegaly, Octreotide, Surgery transfenoidal.

### INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença decorrente do excesso de produção e de secreção do hormônio de crescimento endógeno (Growth Hormone, GH) com consequente elevação dos níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1). Mais de 95% dos casos decorrem de um adenoma hipofisário secretor de GH<sup>1</sup>. Uma mutação na subunidade alfa da proteína G estimulatória está presente em cerca de 40% desses tumores hipofisários<sup>2,3</sup>. Sua incidência é maior na 4ª e 5ª décadas de vida; seu diagnóstico é frequentemente feito em torno de oito a 10 anos após o aparecimento dos primeiros sintomas. Essa doença aumenta a taxa de mortalidade de 1,2 a 2,7 vezes, quando comparada à população geral para a mesma idade e sexo, sendo que 60% das mortes em pacientes acromegálicos são decorrentes de complicações cardiovasculares<sup>4</sup>.

Níveis séricos altos de GH provocam manifestações fenotípicas, como alargamento do nariz, aumento dos lábios, crescimento da

1. Médica Residente de Clínica Médica do Hospital Julia Kubitschek. Belo Horizonte, MG, Brasil

2. Médica Residente de Clínica Médica do Hospital Luxemburgo. Belo Horizonte, MG, Brasil

3. Graduando (6º ano) da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

4. Médico Endocrinologista do Hospital Universitário São José de Belo Horizonte e Professor de Fisiologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

Apresentado em 17 de junho de 2009

Aceito para publicação em 22 de abril de 2010

Endereço para correspondência:

Edvaldo Casoti Junior

Av. Afonso Pena, 1626/1001 – Centro

30130-005 Belo Horizonte, MG.

Fones: (31) 35860004 – (31) 98890099

E-mail: edvaldocasotijunior@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

mandíbula com prognatismo, proeminência frontal, má oclusão dentária, macroglossia e aumento de extremidades<sup>5</sup>. Ao diagnóstico, 60% dos pacientes apresentam arritmia cardíaca, hipertensão arterial e desordem valvar aórtica e mitral. O sistema respiratório, osteoarticular e tegumentar também podem estar acometidos. A hipertensão arterial, a tolerância à glicose diminuída e a apneia obstrutiva do sono são prevalentes, e representam fatores de risco para doença cardiovascular<sup>4</sup>. Por consequência da compressão tumoral sobre estruturas vizinhas, o paciente acromegálico pode apresentar cefaleia e déficit do campo visual.

O tratamento primário da acromegalia, principalmente nos adenomas confinados à sela túrcica, é predominantemente cirúrgico cujos resultados são variáveis no que tange o controle dos níveis séricos de GH ou IGF-1<sup>6</sup>. Nos tumores confinados, o controle e a cura da doença ocorrem em mais de 80% dos casos, ao passo que nos adenomas maiores e invasivos essa relação reduz para 50%<sup>2</sup>. Alguns pacientes necessitam de terapias adjuvantes, como a radioterapia e a terapia medicamentosa. Os agonistas dopaminérgicos são utilizados como prioridade no tratamento dos adenomas co-secretores de prolactina (25% dos casos)<sup>7</sup>. Segundo a literatura, o fármaco com melhor resposta terapêutica são os análogos de somatostatina, principalmente os de longa ação (octreotide LAR e lanreotide SR)<sup>8</sup>. O fármaco antagonista do receptor de GH, pegvisomanto, é o de última geração e apresenta resultados relevantes na normalização o IGF-1<sup>7</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente, relativamente jovem, acromegálica de difícil controle do GH e IGF-1

perante as opções terapêuticas existentes atualmente, apesar de a paciente apresentar sintomas clínicos típicos da doença.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, nulípara, leucoderma, 28 anos, natural de Belo Horizonte, residente em Contagem, procurou atendimento ginecológico em 2002 com quadro de amenorreia havia 7 meses. Apresentava também cefaleia e hemianopsia bitemporal, sem galactorreia. Histórico de menarca aos 15 anos e desenvolvimento puberal/estatural adequados. A propedêutica de imagem na ocasião (ultra-sonografia pélvica), não apresentou alterações, porém o exame de sangue solicitado mostrou hiperprolactinemia. Posteriormente, a avaliação endocrinológica inicial evidenciou paciente com quadro de amenorreia (secundária à hiperprolactinemia), cefaleia e hemianopsia bitemporal a esclarecer. A investigação laboratorial elucidou estradiol de 23,04 pg/mL, hormônio luteotrófico (LH) menor que 0,1 U/L, colesterol (total e frações) sem alterações, tiroxina (T<sub>4</sub> livre) de 1,2 (VR = 0,7-1,5 ng/dL), hormônio estimulador da tireoide (TSH) de 1,28 (VR = 0,45-4,5 mU/L), hormônio folículo estimulante (FSH) de 2,2 U/L e prolactina (PRL) de 37,60 (VR até 26 ng/mL), com a paciente ainda sem tratamento. Em avaliação subsequente, constatou-se IGF-1 = 589 ng/mL (VR:116-358 ng/mL; entre 21-25 anos), sem ressonância nuclear magnética (RNM) prévia e sem exclusão de outras doenças endócrinas. A relação cronológica dos exames laboratoriais está discriminada na tabela 1. A glicemia de jejum era de

Tabela 1 – Resultados dos exames laboratoriais solicitados ao longo do acompanhamento da paciente.

Datas e Exames	Ago 2003	Set 2003	Mar 2004	Set 2004	Mai 2006	Set 2006	Jun 2007	Fev 2009
Estradiol (pg/mL)	23,04	-	-	24	-	-	-	-
LH (U/L)	< 0,10	-	-	0,80	-	-	-	-
FSH (U/L)	2,20	-	-	3,90	-	-	-	-
Prolactina (ng/mL)	37,60	-	25,30	0,50	-	-	-	-
Testosterona Livre (ng/dL)	-	-	39	3,90 (pg/mL)	-	-	-	-
TSH (mU/L)	1,28	-	0,23	-	-	-	-	0,47
T <sub>4</sub> livre (ng/dL)	1,20	-	-	1,52	-	-	0,71	1
T <sub>3</sub> total (ng/dL)	-	-	143	-	-	-	-	-
Glicemia (mg/dL)	-	87	-	81	128	122	106	109
Curva de tolerância	-	0,5h: 125;	-	0,5h: 148	-	-	-	2h: 121
Oral à glicose (mg/dL)	-	1h90; 2h96	-	1h: 137	-	-	-	-
HbA1c (%)	-	-	-	-	7,60	6,20	-	6,50
GH pós	-	0,5h; 1h e	-	-	-	0,5h: 17,0	-	-
Dextrosol (ng/mL)	-	2h: > 40	-	-	-	1h: 18,80	-	-
IGF-1 (ng/mL)	-	589	-	754	1248	752	-	566
GH basal (ng/mL)	-	> 40	> 40	59,20	-	26,40	21,80	36,90
ACTH (pg/mL)	-	-	69,90	-	-	-	-	-
Cortisol sérico (µg/dL)	-	-	8h: 18,70	-	-	-	-	-
			16h: 4					
Colesterol Total/HDL/	-	-	212/38/	-	-	-	-	197/36/
LDL (mg/dL)	-	-	126	-	-	-	-	119
Triglicéride (mg/mL)	-	-	240	-	-	-	-	212
TGO (U/L)	-	-	-	-	-	-	-	14
TGP (U/L)	-	-	-	-	-	-	-	13

pg/mL = picogramas por mL; U/L = unidades por litro; ng/dL = nanogramas por decilitro; mg/dL = miligramas por dL; ng/mL = nanogramas por mL; µg/dL = microgramas por dL; LH = hormônio luteinizante; FSH = hormônio folículo estimulante; TSH = hormônio estimulante da tireoide; T<sub>3</sub> = triiodotironina; T<sub>4</sub> = tiroxina; HbA1c = hemoglobina glicosilada; GH = hormônio de crescimento; IGF-1 = *insuline-like growth factor 1*; HDL = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, TGO = transferase glutâmico oxalacética; TGP = transferase glutâmico pirúvica.

87 mg/dL e a curva de tolerância oral a glicose após 30': 125 mg/dL, após 60': 90, após 120': 96 e após 180', 100 mg/dL, o GH basal maior que 40 ng/mL, com GH após dextrosol 30': maior que 40; após 60': superior a 40, após 90': superior a 40 e após 120': 36,5; configurou-se, assim, ausência de supressão de GH pós dextrosol, compatível com tumor co-secretor (PRL e GH).

Como parte da investigação clínica de paciente acromegálico, subsequentemente teve avaliação neurológica por exame de imagem da hipófise que se procedeu com RNM. O exame evidenciou imagem sugestiva de macroadenoma hipofisário invasivo com as seguintes características: 1) lesão expansiva supraselar que encarcera a carótida esquerda, insinua-se lateral e superiormente, invadindo a cisterna do ângulo do ponto cerebelar, seio cavernoso e cisterna pré-pontina à esquerda; 2) O aspecto sugere macroadenoma hipofisário e infarto isquêmico antigo com transformação hemorrágica à esquerda.

No referido momento, a paciente já apresentava alterações fisiológicas, com edema facial, aumento de pregas frontais e aumento de extremidades. Ainda não havia instituído nenhum tratamento farmacológico. Tem-se, então, que depois da junção dos dados clínicos, mais exames laboratoriais e de imagem, que o diagnóstico mais provável é tumor hipofisário co-secretor de prolactina, porém sem confirmação histopatológica de ser um adenoma hipofisário mamossomatotrófico.

A paciente foi submetida à cirurgia transfenoidal com ressecção parcial do tumor. Houve complicação pós-cirúrgica com formação de abscesso em área cirúrgica e acidente vascular encefálico isquêmico. A paciente evoluiu com hemiparesia à esquerda, amaurose à direita e hemianopsia temporal à esquerda. Realizou-se drenagem do abscesso cerebral e iniciado antibioticoterapia, obtendo alta hospitalar.

No pós-operatório, a paciente evoluiu sem resposta clínica de diminuição dos valores de GH e IGF-1, além de desenvolver, posteriormente, quadro de hipotireoidismo por panhipopituitarismo (Tabela 1). Tradicionalmente, a radioterapia apresentou papel importante como terapêutica adjuvante para pacientes não curados pela cirurgia<sup>6</sup>. Nesta paciente, foi realizada radioterapia adjuvante, com megavoltagem, da região hipofisária com acelerador linear de partículas de 4 MEV, por 40 dias, constando de irradiação externa localizada sobre o volume tumoral alvo (lesão hipofisária e região supraselar) com dose total de 5000 rads, em fracionamento de 25 x 200 rads. Não houve redução da massa tumoral à RNM subsequente, assim como dos valores de GH, IGF-1 e teste de tolerância oral a glicose (TTOG), após a radioterapia. Quatro anos antes, aos 24 anos, a paciente havia procurado o serviço de reabilitação do Hospital Sarah em Belo Horizonte. Na ocasião, o quadro clínico da paciente era de hemiparesia desproporcionada à esquerda, com predomínio braquial, incluindo paresia facial central ipsilateral pós-infecção em sítio operatório prévio para remoção parcial de macroadenoma hipofisário. À ecotscopia, foi detectado quadro clínico compatível com acromegalia mais hirsutismo e exoftalmia. Paciente relatou amenorria há 2 anos, negava uso de contraceptivo oral.

No referido momento a paciente estava em uso de prednisona (5 mg/dia) e puran T<sub>4</sub> (50 µg/dia), fenitoína (200 mg/dia), bromocriptina (2,5 mg/dia) e fluoxetina (20 mg/dia). Negava galactorreia. No relatório médico constava que a paciente evoluiu com

marcha comunitária limitada, com supervisão e uso de órtese flexível à esquerda; nas atividades diárias é independente, porém com alteração do campo visual dificultando a leitura. A paciente, então foi encaminhada para acompanhamento fisioterapêutico e controle rigoroso pela equipe do Centro de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário São José (CEM-HUSJ). Confirmou-se elevação do GH após o dextrosol e os exames laboratoriais mostravam aumento do IGF-1 e do GH pós-dextrosol. Iniciou-se tratamento com sandostatin LAR (uma ampola, 20 mg/mês). As outras medicações em uso eram metformina (1700 mg/dia); mantida a prednisona (5 mg/dia) e puran T<sub>4</sub> (50 µg/dia). Em 2005, novos exames de RNM da hipófise foram feitos para acompanhamento das lesões, e estas não mostraram alterações significativas quando comparadas ao exame de RNM anterior.

Em 2006, a paciente retornou ao CEM-HUSJ, em uso de sandostatin LAR (30 mg) (1 ampola/mês), prednisona (5 mg/dia) e puran T<sub>4</sub> (50 µg/dia). Os resultados de exames laboratoriais que demonstraram persistente aumento do IGF-1 (Tabela 1).

Nova RNM do encéfalo, 23/08/2007, com ênfase no estudo da sela túrcica, pode-se observar lesão expansiva intra e supra-selar, medindo 5,3 x 3,4 x 3,8 cm em seus eixos ântero-posterior, transverso e longitudinal, respectivamente. Havia extensão da massa para seio cavernoso esquerdo, com comprometimento da cisterna do ângulo ponto cerebelar ipsilateral e com compressão do mesencéfalo, ponte, giro para-hipocampal e terceiro ventrículo. A massa mantém íntima relação com a parede medial da artéria carótida direita, com deslocamento superior do quiasma óptico e do nervo trigêmeo esquerdo. Em julho de 2008, observaram-se na RNM de seguimento, presença de volumosa lesão expansiva selar, com envolvimento das mesmas estruturas vistas na última RNM, porém com medidas aumentadas, 6,5 x 4,2 x 4,6 cm nos diâmetros ântero-posteriores, látero-lateral e crânio-caudal, respectivamente. Houve, portanto um crescimento considerável da massa tumoral, apesar das medicações.

Atualmente, a paciente apresenta cefaleia ocasional e mantém amenorria. Sua capacidade intelectual está preservada. Encontra-se em uso de sandostatin LAR (uma ampola 30 mg/mês), puran T<sub>4</sub> (75 µg/dia) e metformina (1700 mg/dia). O exame físico ainda revela aumento dos lábios, protrusão da mandíbula inferior, espaçamento entre os dentes, alargamento do nariz e aumento das extremidades. Mantém tratamento com fisioterapia, com duas sessões por semana, com objetivo de diminuir o déficit motor. Novos exames foram realizados (Tabela 1), e diante da persistência dos valores aumentados de IGF-1, a dose do sandostatin LAR foi dobrada em decorrência da evolução da paciente. Uma nova cirurgia foi discutida pela Neurologia, porém a paciente se mostrava resistente a outro procedimento cirúrgico. Estuda-se a associação medicamentosa com pegvisomanto, um novo fármaco que poderá trazer benefícios para este caso.

## DISCUSSÃO

Epidemiologicamente, o caso clínico apresentado é individualizado no que diz respeito à idade da paciente, pois o diagnóstico de acromegalia foi feito na 3ª década de vida. Um estudo que utilizou 36 pacientes acromegálicos obteve 10,1% de incidência nessa faixa etária. A sintomatologia apresentada ao diagnóstico foi típica e a evolução insidiosa.

O achado na RNM de crânio foi sugestivo de macroadenoma invasivo com compressão do quiasma ótico, fato que justificou o tratamento cirúrgico como primeira escolha. A cirurgia é considerada o tratamento padrão-ouro<sup>9</sup>. No entanto, uma parcela significativa de pacientes não atinge a remissão nem a cura com a cirurgia isolada. A eficácia da cirurgia depende da experiência do cirurgião, do tamanho do tumor e do nível de invasão da massa tumoral. Há relatos de taxas de remissão para microadenomas de 80% a 90%, porém a remissão para macroadenomas é apenas de 50%<sup>9</sup>.

A cirurgia não é recomendada quando a lesão não pode ser identificada com exatidão. Os riscos cirúrgicos, em geral, são os mesmos de qualquer cirurgia e anestesia. Insuficiência hipofisária pós-operatória (5% a 20%), Diabetes *Insípida* permanente (2% a 8%) e vazamento de líquido cefalorraquidiano (2%) podem surgir depois da cirurgia<sup>10</sup>. A literatura preconiza a radioterapia adjuvante para casos de ressecção parcial do tumor na tentativa de reduzir o efeito compressivo da massa tumoral restante.

A radioterapia controla o crescimento da massa tumoral de forma eficaz em 76% a 97% dos pacientes acromegálicos, porém a maioria deles apresenta normalização dos parâmetros bioquímicos séricos, 38% a 70% dos casos<sup>11</sup>. Em metanálise de 13 estudos, o IGF-1 normalizou-se em apenas 36% dos pacientes com acromegalia durante 5 a 14 anos de seguimento<sup>9</sup>. O controle inadequado da doença e os efeitos colaterais limitam a radioterapia, principalmente em relação a irradiação externa convencional. O sucesso seu depende da imobilização adequada da cabeça do paciente, plano neuroradiológico, número de irradiações no tumor e modo de fracionar a dose a ser aplicada. Espera-se uma redução de 30%-50% no GH nos dois primeiros anos com a radioterapia, tornando-se mais lenta nos anos subsequentes<sup>7</sup>.

De 30% a 50% dos pacientes após cinco anos de radioterapia convencional desenvolvem nova disfunção da hipófise anterior, principalmente na secreção de gonadotrofinas<sup>9</sup>. Estudo mostra que a taxa de mortalidade é aumentada nos pacientes acromegálicos submetidos à radioterapia, o que restringe essa terapia apenas para casos de insucesso cirúrgico ou medicamentoso<sup>9</sup>. O desenvolvimento de radioterapia esteriotóxica representa um avanço na aceitabilidade do paciente já que a dose total é emitida em uma sessão, em oposição à radioterapia convencional com dose total fracionada em 30 sessões<sup>9</sup>.

A radioterapia esteriotóxica quantifica a radiação necrotizante com alta precisão, sendo os tecidos adjacentes pouco irradiados, fato que diminui os efeitos colaterais. Um estudo em pacientes com resposta incompleta à cirurgia e à radioterapia convencional e resistência ao uso de medicação, evidenciou que a maioria dos pacientes possuía adenoma extra-selar expandido. Após o procedimento radioterápico esteriotóxico houve redução dos níveis séricos GH e IGF-1 em todos os pacientes e em quase 50% deles houve redução da massa tumoral<sup>7</sup>.

O serviço de neurologia do Hospital São Francisco optou pela conduta de acrescentar ao tratamento da paciente um fármaco agonista dopaminérgico, no caso a bromocriptina (2,5 mg/dia). Em metanálise de 31 estudos da bromocriptina revelou que apenas 10% dos pacientes tiveram a normalização do IGF-1. A eficácia dos agonistas dopaminérgicos é melhor nos tumores co-secretores de prolactina, com PRL maior que 100 µg e PRL maior que

200 µg para micro e macroadenomas, respectivamente. No maior estudo já realizado, a cabergolina (outro agonista dopaminérgico) normalizou os níveis séricos de IGF-1 em aproximadamente 50% dos pacientes acromegálicos com co-secreção tumoral de prolactina; e em 35% dos pacientes com secreção de GH isolado. Houve regressão tumoral na proporção de 20% a 50% em 13 dos 21 pacientes. Entende-se, então, que o papel dessa classe de medicamentos é adjuvante nos pacientes com adenomas de secreção pura de GH<sup>7</sup>.

Sob cuidados da equipe do CEM-HUSJ, foi iniciado tratamento da paciente com octreotida LAR (sandostatina LAR), uma ampola por mês de 20 mg e metformina 1700 mg/dia. O octreotida é um análogo de somatostatina, assim como o lanreotida, e ambos são de longa atuação. Essa classe de medicamentos é referência no tratamento medicamentoso da acromegalia. Ao agonizar a ação da somatostatina endógena, esses fármacos reduzem a secreção de GH pela hipófise anterior através da sua ligação com os receptores da somatostatina, os quais cinco tipos foram identificados (SSTR 1-5). O octreotida tem 30% mais afinidade com o SSTR2 e 63 % mais com SSTR5 do que o lanreotida<sup>8</sup>.

Os análogos da somatostatina apresentam bons resultados no controle do excesso de GH e IGF-1 e na redução do tamanho do tumor. Um estudo com 29 acromegálicos, em uso de análogos de somatostatina, mostrou redução da massa tumoral de pelo menos 20% em 72% dos pacientes estudados após quatro anos de acompanhamento; além do controle do GH (menor que 2 µg) em 70% dos pacientes; do IGF-1 em 67%; e de ambos, em 58% dos pacientes. Foram avaliados os efeitos de um tratamento prolongado com octreotida LAR nos níveis de GH e IGF-1 e no tamanho do tumor. De acordo com um critério atualizado de cura para acromegalia, níveis seguros de GH foram alcançados em 72% dos pacientes e a normalização do IGF-1 em 75%. Além disso, observou-se que no pré-operatório os análogos da somatostatina melhoram o resultado para tumores com limitada invasividade<sup>8</sup>.

O octreotida de longa duração apresenta perfil farmacocinético estável e previsível menos variável do que o lanreotida SR. Ao comparar a eficácia do tratamento com octreotida LAR com aquela observada durante um pré-tratamento com lanreotida SR num número grande de acromegálicos, verificou-se que o octreotida (20 mg/mês), foi mais efetivo do que o lanreotida SR (30 mg), 2-3 vezes/mês, na redução do GH e do IGF-1<sup>8</sup>. Estudo analisou 25 pacientes que suspenderam o tratamento com octreotida LAR (20-40 mg/4 semanas por no mínimo 6 meses) e mudaram para lanreotida autogel, por via subcutânea (SC) (90 mg/4 semanas). Apesar do lanreotida autogel se mostrar mais eficaz na diminuição dos níveis de GH/IGF-1, foi necessária maior dosagem para alcançar os resultados do octreotida LAR<sup>8</sup>. Foi comparado o uso de lanreotida (30 mg, SC) e o lanreotida autogel, e encontrou-se diminuição similar do GH e normalização maior do IGF-1 no uso do lanreotida autogel<sup>8</sup>. Foi observado diminuição dos tumores com o tratamento com octreotida em relação às demais terapias adjuvantes, assim como maior eficácia na diminuição do GH e normalização do IGF-1 pelo octreotida LAR do que o lanreotida SR<sup>8</sup>.

Os análogos de somatostatina melhoram a sensibilidade dos receptores celulares ao hormônio insulina. Entretanto, fisiologicamente, a somatostatina, e consequentemente seus análogos,

produzem efeito inibitório direto na secreção de insulina com um balanço positivo propenso à desregulação da homeostase da glicemia. Assim, o uso de secretagogos de insulina é preferível no tratamento do acromegálico que desenvolve diabetes *mellitus* (DM) pelo uso de análogos de somatostatina aos sensibilizadores de insulina. Contudo, a tolerância à glicose permanece normal nos pacientes acromegálicos não diabéticos, enquanto os com DM em uso de insulina podem desenvolver quadros de hipoglicemia com o uso dos análogos de somatostatina<sup>8</sup>. O controle eficaz do DM, bem como da hipertensão, é obrigatório para reduzir a morbimortalidade vascular do paciente. O controle do excesso de GH e de IGF-1 geralmente melhora o metabolismo da glicose. Os análogos da somatostatina podem reduzir, precocemente, alguns sintomas da acromegalia, incluindo cefaleia, parestesias, fraqueza muscular, perspiração e aumento de partes moles, mesmo em pacientes que não foram indicados à cirurgia. Melhoraram também as comorbidades cardiorrespiratórias associadas à acromegalia, como a redução da massa do ventrículo esquerdo e melhora da apneia do sono. Esses medicamentos são geralmente bem tolerados cujos efeitos colaterais mais comuns são: sintomas gastrintestinais como diarreia e desconforto abdominal. Inicialmente cerca de 50% dos pacientes podem apresentar esses efeitos colaterais; com o tempo, em menos de 10% dos pacientes esses efeitos persistem. De 10% a 20% dos pacientes resistentes aos análogos da somatostatina podem apresentar benefício com sua associação aos agonistas dopaminérgicos<sup>6</sup>. Vale ressaltar também que havendo indicação de tratamento medicamentoso na hiperprolactinemia concomitante, porém sem resposta satisfatória ao uso isolado de cabergolina, pode-se associar um análogo da somatostatina. Nessas situações, um relato publicado no XII Simpósio Internacional de Neuroendocrinologia evidenciou que a associação de octreotida (20 mg) a cada 28 dias e cabergolina (2 mg semanais) possibilitou a normalização do IGF-1. A associação foi mais eficaz quando comparada ao tratamento isolado com 30 mg de octreotida<sup>12</sup>.

Como previsto na literatura, a equipe do CEM-HUSJ optou por introduzir um análogo da somatostatina, em doses cada vez maiores, na tentativa de normalizar os níveis séricos de IGF-1 e de reduzir a massa tumoral. A paciente não apresentou melhora nos parâmetros laboratoriais, persistindo com altos níveis de IGF-1 (Tabela 1). A metformina foi acrescida ao tratamento devido à resistência à insulina que a paciente apresentava, e não por redução dos níveis de insulina após a introdução dos análogos da somatostatina. O acompanhamento da paciente através de RNM não evidenciou redução de massa tumoral, pelo contrário, revelou discreto aumento do tumor. Diante do difícil controle da doença nesta paciente, uma nova cirurgia deve ser avaliada, porém há resistência da paciente sobre tal procedimento, fator que deve sempre ser considerado e respeitado.

Como nova alternativa de tratamento medicamentoso, o pegvisomanto tem papel importante na terapia adjuvante no tratamento dos pacientes que não são tratados efetivamente com outras opções terapêuticas. O pegvisomanto é um novo fármaco desenvolvido através de mutações na molécula de GH, impede a dimerização do receptor do GH e com isso interrompe a transdução do sinal, atuando como um antagonista do GH. Esse medicamento não inibe a produção do GH e, por consequência,

a dosagem sérica deste hormônio não serve como marcador da atividade da doença. Ao contrário dos outros tratamentos utilizados na acromegalia, entretanto, o efeito de pegvisomanto não depende dos níveis séricos do GH, nem da localização do tumor, nem da presença de receptores para somatostatina ou da sensibilidade do tumor à radioterapia<sup>12</sup>.

Com isso, os níveis de IGF-1 devem ser usados para analisar a eficácia do tratamento. Em grande estudo, multicêntrico, aleatório e controlado, o pegvisomanto normalizou o IGF-1 e melhorou os sintomas completamente em 12 semanas de forma dose-dependente. Dados em longo prazo de 160 pacientes recebendo até 18 meses de tratamento confirmaram a sua eficácia, com 97% dos pacientes atingindo um nível sérico normal de IGF-1, apesar do aumento de duas vezes nos níveis séricos de GH durante o tratamento<sup>7</sup>. Outros estudos mostraram que em pelo menos 71% dos pacientes tratados por 12 meses apenas com pegvisomanto (20 mg/dia) houve normalização dos níveis séricos de IGF-1.

Esse medicamento pode melhorar a sensibilidade à insulina, trazer benefícios cardiovasculares e osteoarticulares e reduzir os níveis lipídicos séricos<sup>13,14</sup>. Seus efeitos são rapidamente notados, uma vez que 75% ou mais da redução máxima dos níveis de IGF-1 ocorrem nas duas primeiras semanas de tratamento. O fármaco é seguro e bem tolerado, apesar de a hepatotoxicidade, com elevação dos níveis séricos das transaminases, ser a principal manifestação adversa encontrada (13,3%)<sup>15</sup>, seguida pelo eritema e lipo-hipertrofia no local de aplicação do medicamento (11%). Cefaleia e astenia estão presentes em 6%<sup>13,18</sup>. Níveis basais elevados das transaminases em no máximo três vezes o normal não contra-indicam o fármaco; ao passo que cinco vezes acima do normal contra-indica<sup>16</sup>. Não foi relacionado à redução da massa tumoral, podendo até haver seu crescimento, necessitando de periódicas avaliações com RNM da hipófise<sup>17</sup>.

Pacientes cujos níveis de IGF-1 estão anormais após cirurgia ou radioterapia e aqueles resistentes aos análogos da somatostatina são os principais indicados ao uso do fármaco. Pacientes complicados para normalizar o IGF-1 em monoterapia, ou situações de excesso de GH ou, ainda, para potencializar o pegvisomanto, a associação deste com análogos da somatostatina é preconizada<sup>14</sup>, sem riscos adicionais ao paciente. Caso haja resposta inadequada ou intolerância aos fármacos, deve-se estudar a possibilidade de realizar nova intervenção cirúrgica ou radioterapia.

O desenvolvimento de fármacos atuais tem centrado em análogos da somatostatina com maior eficácia do que os está em uso no presente momento. Mais de um terço dos pacientes com acromegalia não atingem controle bioquímico adequado com octreotida ou lanreotida. Provavelmente relacionado à variabilidade no padrão de expressão de subtipos de receptores da somatostatina pelos tumores. Novos análogos da somatostatina estão surgindo, com um amplo padrão de ativação de SST, incluindo efeitos mediados através de SST5, que também inibe a secreção de GH. Esses agentes têm o potencial de aumentar eficácia e potência pela coativação do SST biologicamente ativo controlando a secreção de GH.

BIM-23244 e SOM230 são dois novos análogos da somatostatina com alta afinidade para SST2 e SST5<sup>7</sup>. O SOM-230, um análogo ciclohexapeptídeo, é um novo mimético de SRIH expondo características distintas com respeito à sua estrutura, perfil de acoplamento ao seu receptor, efeitos inibitórios sobre GH e

IGF-1, lançamento e meia-vida longa no plasma. SOM-230 é seletivo para SSTR2, SSTR3 e SSTR5 e expõe moderada afinidade de ligação ao SSTR1. Quando comparado ao octreotida LAR e lanreotida SR, o SOM-230 tem 20-30 vezes mais afinidade ao SSTR1 e 40-100 vezes mais ao SSTR5. O SOM-230 demonstra uma das mais altas afinidades ao SSTR5 já relatadas por um análogo SRIH, o qual é duas vezes mais alto do que a medida para SRIH-14<sup>8</sup>. O andamento do desenvolvimento de análogos químicos de SSTR e capacidade de ligação a receptores de dopamina, pode aumentar a capacidade de análogos já existentes. Outro análogo, BIM-23A387 tem a habilidade de ligar e ativar os receptores SSTR2 e D2<sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

A eficácia do tratamento da acromegalia é uma particularidade para cada caso clínico. O tratamento a ser escolhido, apenas clínico/farmacológico com monoterapia ou em associação de fármacos; ou apenas cirúrgico; ou apenas radioterápico; ou a permutação entre os métodos, é idealizada como prioritário dependendo de uma série de fatores, tais como extensão da massa tumoral, características secretagógicas do tumor e resposta do paciente perante a conduta escolhida.

No caso relatado, as diversas opções terapêuticas adotadas ainda não resultaram em controle satisfatório do nível sérico do IGF-1 e nem no tamanho da massa tumoral. Uma nova intervenção cirúrgica poderia trazer benefícios, reduzindo o efeito de massa tumoral, já que o tumor continua crescendo. Entretanto, a localização e o nível de invasão inviabilizam nova reintervenção, associados à contrariedade da paciente na realização de novo procedimento. Estudos quanto à introdução do pegvisomanto também são importantes uma vez que ele pode ser a alternativa medicamentosa adicional para o controle da doença, ou até mesmo avaliar a associação de outros fármacos.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CEM-HUSJ, pela oportunidade de experiência profissional à paciente deste caso, pela disponibilidade e colaboração na sua elaboração. Agradecemos ao Dr. Levimar Araújo pelo aprendizado e preceptorial do artigo e ao Dr. Frederico Maia pelo auxílio e colaboração nos dados e estudos feitos.

## REFERÊNCIAS

- Vilar L. Endocrinologia clínica. Gigantismo e acromegalia: aspectos clínicos e terapêuticos. 4ª ed. 2009.
- Wassenaar MJ, Biermasz NR, van Duinen N, et al. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):357-65.
- Sievers C, Ising M, Pfister H, et al. Personality in patients with pituitary adenomas is characterized by increased anxiety-related traits: comparison of 70 acromegalic patients with patients with non-functioning pituitary adenomas and age- and gender-matched controls. *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):367-73.
- Casini AF, Araújo PB, Fontes R, et al. Cardiac morphology and performance alterations and analysis of determinant factors of left ventricular hypertrophy in 40 patients with agromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(1):82-90.
- Millner TH, Diamant LL. Atualização no tratamento da acromegalia. *Rev Einstein* 2004;2(4):332-9.
- Boeving A, Borba LA, Rodrigues AM, et al. Outcome of surgical treatment for acromegaly performed by a single neurosurgeon and cumulative meta-analysis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(5):884-92.
- Monson JP. Is there still a role for radiotherapy in acromegaly? *Neuroendocrinology* 2006;83(3-4):269-73.
- Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, et al. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2006;83(3-4):249-57.
- Burt MG, Ho KK. Newer options in the management of acromegaly. *Intern Med J* 2006;36(7):437-44.
- Ezzat S, Serri O, Chik CL, et al. Canadian consensus guidelines for the diagnosis and management of acromegaly. *Clin Invest Med* 2006;29(1):29-39.
- de Castro DG, Salvajoli JV, Canteras MM, et al. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(6):996-1004.
- Trainer PJ. XII Simpósio Internacional de Neuroendocrinologia. [http://www.sistemanevoso.com/pagina.php?secao=8&materia\\_id=211&materiaiver=1](http://www.sistemanevoso.com/pagina.php?secao=8&materia_id=211&materiaiver=1), Acesso em 15/04/2010.
- van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;358(9295):1754-9.
- Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;92(2):476-82.
- Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose, somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006;154(3):467-77.
- Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156(1):75-82.
- 17- Bula do produto SOMAVERT\* (pegvisomanto). Reg. MS nº 1.0216.0178.
- Gola M, Bonadonna S, Mazziotti G, et al. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept? *J Endocrinol Invest* 2006;29(1):86-93.
- Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342(16):1171-7.
- Melmed S. Medical progress acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355(24):2558-73.