

Fundada em 1989

**Presidente**

Antonio Carlos Lopes

**Vice-Presidente**

César Alfredo  
Pusch Kubiak

**Secretário**

Mário da Costa  
Cardoso Filho

**1º Tesoureiro**

Zied Rasslan

**Diretores**

**Assuntos Internacionais**

Flávio José Momburu Job

**Proteção ao Paciente**

Luiz José de Souza

**Marketing e Publicidade**

Maria de Fátima  
Guimarães Couceiro

**Sociedade Brasileira  
de Clínica Médica**

Rua Botucatu, 572 - Conj. 112

04023-061 - São Paulo, SP

Fone: (11)5572-4285

Fax: (11)5572-2968

E-mail: sbcm@sbcm.org.br

**Indexada na  
Base de Dados**

**LILACS**

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

A RBCM não assume  
qualquer responsabilidade  
pelas opiniões emitidas  
nos artigos



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

## Sumário

### EDITORIAL

467

#### **Organização de pesquisa acadêmica: um novo paradigma para a prática da pesquisa clínica**

*Academic research organization: a new paradigm for clinical research practice*

Renato D. Lopes, Marina Braga Cesar, Lilian Mazza Barbosa, José Roberto Zappiello Mendes, Helio P. Guimarães, Rosana Nakamura, Antonio Carlos Carvalho, Antonio Carlos Lopes

### ARTIGOS ORIGINAIS

469

#### **Prevalência de amenorreia em pacientes submetidas a tratamento quimioterápico**

*Prevalence of amenorrhea in patients submitted to chemotherapy*  
Carolina Rossoni, Bianca Bianco, Maria de Fátima Valente Rizzo, Denise Maria Christofolini, Caio Parente Barbosa

473

#### **Prática de médicos residentes na investigação do câncer colorretal em pacientes acima de 50 anos com anemia ferropriva**

*Practice patterns of resident physicians for the investigation of colorectal cancer in patients over 50 years old with iron deficiency anemia*  
Fabiana Mascarenhas Souza Lima, Sérgio Marcos Arruda, Armênio Costa Guimarães

480

#### **Uso de medicamentos para perda de peso e índice de massa corporal em universitários do Vale do Araguaia (MT/GO), Amazônia Legal**

*Use of weight loss drugs and body mass index among academicians from Vale do Araguaia (MT/GO), Legal Amazon*  
Olegário R. Toledo, Júlia A. M. de Castro, Adenilda C. Honorio-França, Eduardo L. França, Carlos K. B. Ferrari

486

#### **Perfil epidemiológico da hipertensão arterial sistêmica em pacientes atendidos em hospital público**

*Epidemiological profile of arterial hypertension in patients treated in public hospital*  
Kelly Cristina Borges Tacon, Hugo Campos Oliveira Santos, Eduardo Camelo Castro

490

#### **Análise da visão e forma de colocação de órtese tornozelo-pé pelos pais ou cuidadores de pacientes com paralisia cerebral**

*Vision and ankle-foot orthosis by parents or caregivers palsy patients*  
Ana Cláudia Tomazetti de Oliveira, Helena Ballarino, Michelli Rodrigues Monteiro, Nathália Alves Pinto, Eugenia L. S. Rodrigues Pires

495

#### **Causas de óbitos em pacientes renais crônicos em programa dialítico**

*Causes of death in chronic kidney dialysis patients*  
Luis Alberto Batista Peres, Tiemi Matsuo, Hi Kyung Ann, Maurício T. A. Camargo, Noris R. S. Rohde, Vanessa S. M. Uscocovich, Álvaro Ferdinando Scremin, Andressa Maria de Oliveira, Bruna Lunardi Dal Bello, Camila Garcia Sommer, Denise Cardoso dos Santos, Eduardo de Toni Vieira

500

#### **Traqueostomia precoce e tardia em pacientes de uma unidade de terapia intensiva no sul do Brasil**

*Early and late tracheostomy in patients from an intensive care unit in South Brazil*  
Thiago Mamôru Sakae, Beatriz Cargin Henrique, Marco Antônio Soares Prates, Jorge de Faria Maraschin, Rosemeri Maurici da Silva

505

#### **Perfil epidemiológico de pacientes com baciloscopia positiva para tuberculose pulmonar**

*Epidemiological profile of patients with positive sputum smears for pulmonary tuberculosis*  
Ilma Maria Guimarães Viana, Naime Sauaia, Bismarck Ascar Sauaia, Silvio Gomes Monteiro, Patrícia de Maria Silva Figueiredo

509

#### **Impacto de um modelo de tratamento não farmacológico para diabetes e hipertensão no município de Rincão: projeto saúde e vida**

*Impact of a model of non-pharmacological treatment to diabetes mellitus and hypertension in Rincão: health and life project*  
Luis Antonio Donini Filho, Flavia Augusta Donini, Carolina Baraldi Araujo Restini

### MEDICINA DE URGÊNCIA

513

#### **Atuação da Psicologia hospitalar na Medicina de Urgência e Emergência**

*Performance of in hospital Psychology in the Emergency Medicine*  
Michele Cruz Vieira

### ARTIGOS DE REVISÃO

520

#### **Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral**

*Diabetes mellitus and atherosclerosis: basic pathophysiology for physicians*  
Sílvia Avezedo, Edgar Guimarães Victor, Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

527

#### **Tendinopatia dos fibulares**

*Fibular tendinopathy*  
Derrick Patrick Artioli, Heitor Donizetti Gualberto, Diego Galace de Freitas, Gladson Ricardo Flor Bertolini

531

#### **Esclerose lateral amiotrófica e o tratamento com células-tronco**

*Amyotrophic lateral sclerosis and stem cells treatment*  
Sabrina Rodrigues Lima, Karina Braga Gomes

538

#### **Requerimentos mínimos para o planejamento e análise de estudos clínicos de não inferioridade**

*Minimum requirements for planning and analyzing non-inferiority clinical trials*  
Andre D. Sasse, Cícilia Y. Wada, Joanilse M. Leon Andrade, Jose V. Bermudez, Paulo A. Lotufo, Valdeir F. Pinto

### RELATOS DE CASOS

542

#### **Lesão hepática grave induzida por fármacos anticonvulsivantes. Relato de casos**

*Serious liver injury induced by anticonvulsants drugs. Case reports*  
Mariane Massaini Barbieri, Lucas Marciel Soares Silva, Amílcar Castro de Mattos, Maria Cristina Furian Ferreira

545

#### **Alterações oftalmológicas em paciente com hanseníase e neurocisticercose. Relato de caso**

*Ocular changes in patient with leprosy and neurocysticercosis. Case report*  
Érica Bertolace Slaibi, Cláudia Fernanda Dias Souza, Raquel Noschang Pereira, Gabriella Ribeiro Dias de Vasconcelos, Airá Novello Vilar, José Augusto da Costa Nery

549

#### **Invasão de medula óssea por linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B. Relato de caso**

*Bone marrow involvement in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. Case report*  
Márcio Correia Cazzamatta, José Carlos Medina de Carvalho, Ângelo Sementilli, Leticia Medeiros

551

#### **Difteria. Relato de caso e revisão de literatura**

*Diphtheria. Case report and literature review*  
Thiago Mamôru Sakae, Gislene Rosa Feldman Moretti Sakae, Pablo Viničius de Lucca Dias, Péricles Brasil Spartalis Jr, Rogério Sobroza Mello

554

#### **Agradecimentos**

# Organização de pesquisa acadêmica: um novo paradigma para a prática da pesquisa clínica

## *Academic research organization: a new paradigm for clinical research practice*

### INTRODUÇÃO

Uma “Organização de Pesquisa Acadêmica” (OPA) é um termo que vem do inglês *Academic Research Organization* (ARO) e caracteriza-se por ser um novo conceito em termos de condução de estudos clínicos no mundo. Uma OPA é uma organização dedicada à pesquisa com base acadêmica, sem fins lucrativos e tendo como objetivos: 1- proporcionar uma gama completa de serviços operacionais para a condução de pesquisa clínica em uma determinada região do mundo, atendendo-se às normas de Boas Práticas Clínicas, 2- garantir a liderança científica e acadêmica na condução dos estudos clínicos, 3- promover métodos adequados de investigação clínica e divulgação de novos conhecimentos para a comunidade médica e 4- promover conhecimento e treinamento especializado na condução de pesquisa clínica para futuras gerações de pesquisadores.

### ORGANIZAÇÃO DE PESQUISA ACADÊMICA (OPA)

A maioria dos pesquisadores está familiarizada com as Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC), do inglês *Contract Research Organization* (CRO) ou também chamada de *Clinical Research Organization*. As ORPCs são caracterizadas como companhias, empresas com fins lucrativos que realizam ou auxiliam uma pesquisa patrocinada em novos fármacos, dispositivos, ou procedimentos, sendo elas especializadas em assumir as responsabilidades em gerenciamento dos vários centros de pesquisa.

Dentro da área da Medicina Cardiovascular, por exemplo, há um número moderado de Instituições Acadêmicas que desenvolveram a infraestrutura necessária para coordenar e auxiliar centros de pesquisa capazes de elaborar protocolos de pesquisa, atividades de pesquisa, coordenação multicêntrica, análise de dados, disseminar e divulgar o conhecimento através de Congressos, Seminários, e publicações de artigos em periódicos científicos. As principais OPAs do mundo estão mencionadas na tabela 1, incluindo o *Brazilian Clinical Research Institute* (BCRI). Esse instituto, que é uma OPA, foi fundado em março de 2009 em São Paulo/Brasil. Ele é dirigido e constituído por professores e médicos da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), além de outros profissionais da área da saúde extremamente qualificados e experientes no ramo da pesquisa clínica. O BCRI tem como principal objetivo

promover a liderança acadêmica na condução de pesquisa clínica no Brasil, através da elaboração do conhecimento que visa a saúde, a qualidade de vida e o aprimoramento dos cuidados e da assistência aos pacientes. O trabalho com cunho educacional e acadêmico inserido na organização da pesquisa clínica poderá buscar apoio financeiro, sendo este, privado ou público, mas o grande diferencial entre as ORPCs e as OPAs é o envolvimento acadêmico das OPAs na elaboração dos protocolos desde as fases iniciais dos estudos, além da independência das OPAs em relação à indústria farmacêutica ou outros patrocinadores para a análise dos dados clínicos e publicação dos resultados de um determinado ensaio clínico. Portanto, as OPAs não apenas conduzem a parte operacional da pesquisa clínica, mas também participam de maneira ativa na parte científica de elaboração, condução, análise estatística, interpretação e divulgação dos resultados através de publicações em periódicos científicos. O principal objetivo a ser conquistado na busca da melhoria da assistência ao paciente se dá através da aplicação crítica da Medicina baseada nas melhores evidências, levando-se sempre em consideração a vivência e a experiência adquirida à beira do leito, e desta forma, respeitando-se a individualidade de cada paciente. Uma OPA irá desenvolver estudos que sejam tanto seguros quanto clinicamente relevantes. Para ensaios clínicos que en-

Tabela 1 – Principais Organizações de Pesquisa Acadêmica no mundo

OPA	Local
<i>Brazilian Clinical Research Institute (BCRI)</i>	São Paulo - Brasil
<i>Canadian VIGOUR Center (CVC)</i>	Alberta - Canadá
<i>Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research (C5)</i>	Ohio - EUA
<i>Duke Clinical Research Institute (DCRI)</i>	Carolina do Norte - EUA
<i>Flinders Coordinating Centre</i>	Adelaide - Austrália
<i>Greenlane Coordinating Centre</i>	Auckland - Nova Zelândia
<i>Henry Ford Hospital</i>	Detroit - EUA
<i>Leuven Coordinating Centre</i>	Bruxelas - Bélgica
<i>Mayo Clinic</i>	Minnesota - EUA
<i>McMaster University</i>	Hamilton - Canadá
<i>Montreal Heart Institute</i>	Montreal - Canadá
<i>National Health and Medical Research Council</i>	Sidney - Austrália
<i>New York University</i>	Nova Iorque - EUA
<i>Nottingham Clinical Research Limited</i>	Nottingham - Reino Unido
<i>Singapore Clinical Research Institute (SCRI)</i>	Singapura
<i>Thomas Jefferson University</i>	Filadélfia - EUA
<i>TIMI Study Group (TIMI)</i>	Boston - EUA
<i>Uppsala Clinical Research Center (UCR)</i>	Uppsala, Suécia

Adaptado de Harrington e col.<sup>3</sup>

volem análises médicas complexas, uma OPA, através da liderança e experiência acadêmica, poderá ser um fator essencial para o sucesso do estudo. Quando há um professor, um docente envolvido nas diversas etapas da elaboração do estudo haverá importante contribuição científica e intelectual através de seu conhecimento e experiência na prática clínica, além do conhecimento das melhores evidências e das necessidades em cada área médica. Além disso, a presença de profissionais que conhecem sobremaneira os processos regulatórios vigentes e indispensáveis para a condução do estudo facilita e viabiliza a realização de estudos clínicos de modo muito eficiente. Desta forma, tais características estreitam ainda mais as relações entre as OPAs e suas respectivas universidades, fato imprescindível para o desfecho favorável da pesquisa, aumentando assim, a eficiência e credibilidade na condução do estudo clínico frente aos patrocinadores, sejam eles privados ou públicos. Devido ao alto nível de envolvimento das OPAs nos estudos, os patrocinadores poderão esperar por uma parceria única, o que irá envolver trabalho em equipe e uma relação ética e profissional entre o patrocinador e a OPA. Trabalhando com a OPA, o patrocinador deverá estar preparado para receber todo o suporte acadêmico e operacional, o que implicará em uma melhor condução do estudo, garantindo-se, assim, o sucesso esperado na realização, finalização e divulgação do estudo, independente de qual seja o resultado final, mantendo-se sempre a ética e compromisso social com os pacientes. A OPA é comprometida com a medicina baseada nas melhores evidências científicas através de uma liderança acadêmica que analisa de maneira crítica tais evidências e as aplica adequadamente na elaboração e condução dos ensaios clínicos. Tais características são marcante e presentes na estrutura organizacional das OPAs. Durante o período em que um ensaio clínico é realizado, os médicos e docentes das OPAs colaboram ativamente com os líderes acadêmicos do projeto e com seus coordenadores, assegurando assim, a continuidade da organização do ensaio clínico, a manutenção das Boas Práticas Clínicas e a finalização adequada do estudo.

## CONCLUSÃO

A OPA realmente pode ser considerada como um novo paradigma na condução de pesquisa clínica seguindo as Boas Práticas Clínicas e toda regulamentação aplicável, mantendo-se a qualidade e o cunho acadêmico, o que é sua principal característica. Portanto, a OPA fornece liderança acadêmica, alta qualidade na execução das atividades operacionais da pesquisa clínica, incluindo aspectos regulatórios nacionais e contratuais com os centros, informática e tecnologias avançadas para geração de dados, análises estatísticas apuradas, interpretação crítica dos resultados e divulgação imparcial do produto final para a comunidade médica, mantendo, assim, o respeito ético aos pacientes que participam das pesquisas clínicas e desta forma, trazendo um impacto positivo na criação do conhecimento científico e consequentemente na melhor assistência aos pacientes.

*Renato D. Lopes, Marina Braga Cesar,  
Lilian Mazza Barbosa, José Roberto Zappiello Mendes,  
Helio P. Guimarães, Rosana Nakamura,  
Antonio Carlos Carvalho, Antonio Carlos Lopes*

## REFERÊNCIAS

1. Armstrong PW, Kaul P. Charting the course of clinical research: from an inspired past to a promising future. *Am Heart J* 2004;148(2):190-2.
2. Tavazzi L, Maggioni AP, Tognoni G. Participation versus education: the GISSI story and beyond. *Am Heart J* 2004;148(2):222-9.
3. Harrington RA, Califf RM, Hodgson PK, et al. Careers for clinician investigators. *Circulation* 2009;119(22):2945-50.
4. Califf RM. The benefits of moving quality to a national level. *Am Heart J* 2008;156(6):1019-22.
5. Schuchman M. Commercializing clinical trials--risk and benefits of the CRO boom. *N Engl J Med* 2007;357(14):1365-8.
6. Lopes RD, Garcia D, Becker RC, et al. Highlights from the II International Symposium of Thrombosis and Anticoagulation (ISTA), October 22-23, 2009, Sao Paulo, Brazil. *J Thromb Thrombolysis*. "In press".

# Prevalência de amenorreia em pacientes submetidas a tratamento quimioterápico\*

## *Prevalence of amenorrhea in patients submitted to chemotherapy*

Carolina Rossoni<sup>1</sup>, Bianca Bianco<sup>2</sup>, Maria de Fátima Valente Rizzo<sup>3</sup>, Denise Maria Christofolini<sup>2</sup>, Caio Parente Barbosa<sup>4</sup>

\*Recebido da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A quimioterapia contra o câncer está associada à sequelas importantes em longo prazo, entre elas a falência reprodutiva. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de amenorreia e sintomas de climatério em mulheres em idade fértil submetidas a tratamento quimioterápico.

**MÉTODO:** Foi realizado um estudo observacional transversal descritivo que abrangeu duas etapas: levantamento de prontuários e entrevista por telefone com as pacientes.

**RESULTADOS:** Das 50 pacientes, 42 (84%) entraram em amenorreia durante ou após o tratamento. Destas, 24 não retornaram a menstruar após o término do tratamento ( $p = 0,044$ ). Houve associação significativa em relação ao uso de ciclofosfamida e adriamicina e a presença de amenorreia nas pacientes com diversos tipos de câncer ( $p = 0,007$  e  $p = 0,009$ ). Quanto aos sintomas de climatério, 7 pacientes apresentaram diminuição da libido, 22 ressecamento vaginal, 34 fogachos, 8 dispáreunia e 16 ganho de peso durante o tratamento, sendo que em 18 casos não houve regressão dos sintomas. Apenas os sintomas de ressecamento vaginal e presença de fogachos apresentaram-se associados à amenorreia ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSÃO:** Observou-se elevada porcentagem de pacientes que entraram em falência ovariana após a quimioterapia, com consequente presença de sintomas de climatério. Demonstra-se a ne-

cessidade de informar às pacientes que serão submetidas a esse tipo de tratamento sobre a possibilidade de preservação da fertilidade.

**Descritores:** Amenorreia, Falência ovariana, Fertilidade, Menopausa, Preservação da fertilidade, Quimioterapia.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Chemotherapy for cancer is associated with significant long-term sequelae, including reproductive failure. The objective of the study was to identify the prevalence of amenorrhea and menopause symptoms in women after chemotherapy treatment.

**METHOD:** It was performed a descriptive observational study composed by two stages: review of the medical records and interview by phone.

**RESULTS:** From the 50 patients, 42 (84%) presented amenorrhea during or after the treatment. Twenty four patients of these patients do not have periods after the end of treatment ( $p = 0,044$ ). A significant association regarding the use of cyclophosphamide and adriamycin and the presence of amenorrhea was observed in patients with various types of cancer ( $p = 0,007$  and  $p = 0,009$ ). As symptoms of menopause, seven patients had decreased libido, 22 had vaginal dryness, 34 flushing, and 8 had dyspareunia and 16 had weight gain during treatment, and in 18 cases there was regression of symptoms. Only the symptoms of vaginal dryness and the presence of hot flushes were associated with the presence of amenorrhea ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSION:** We observed that there were a high percentage of patients who entered in ovarian failure after chemotherapy, with consequent symptoms of menopause. It reinforces the necessity of inform patients that will undergo such treatment on the possibility of fertility preservation.

**Keywords:** Amenorrhea, Chemotherapy, Fertility, Fertility preservation, Menopause, Ovarian failure.

### INTRODUÇÃO

A quimioterapia, tratamento contra o câncer está associada à sequelas importantes em longo prazo, como doenças relacionadas ao crescimento, problemas cardiovasculares, anomalias neurocognitivas, tumores malignos secundários e falência reprodutiva<sup>1,2</sup>. A infertilidade é uma das sequelas de maior impacto da quimioterapia para o adulto jovem em tratamento contra o câncer<sup>3</sup>. Estudo realizado em 2003<sup>4</sup> demonstrou que entre os pacientes

1. Residente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, SP, Brasil

2. Geneticistas do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, SP, Brasil

3. Colaboradora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, SP, Brasil

4. Chefe do Serviço de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, SP, Brasil

Apresentado em 09 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 18 de outubro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Caio Parente Barbosa

Avenida Príncipe de Gales, 821

09060-650 Santo André, SP

Fone/Fax: 11 4438-7299

E-mail: caiopb@uol.com.br



que desejavam ter filhos após a quimioterapia, 28% dos homens e 25% das mulheres não obtiveram sucesso.

A quimioterapia com múltiplos agentes constitui a base do tratamento moderno para muitos cânceres. Os ovários são dotados de um número insubstituível de folículos primordiais<sup>5</sup> que são extremamente sensíveis a fármacos citotóxicos, que levam, aparentemente, a apoptose dessas células<sup>6</sup>, além de prejudicarem a maturação folicular<sup>7</sup>. O resultado final das lesões induzidas pela quimioterapia às células produtoras de esteroides do ovário (células da granulosa e da teca) e aos oócitos é a insuficiência ovariana precoce, levando à menopausa precoce e à infertilidade permanente<sup>8</sup>. O risco da incidência de lesão ovariana persistente após o tratamento de câncer fez com que a comunidade médica procurasse alternativas para a preservação da fertilidade em pacientes que fossem submetidas a esse tratamento. Entre elas podem-se citar a fertilização *in vitro* com congelamento de embriões, o congelamento de oócitos, a criopreservação de faixas do córtex ovariano, assim como o transplante autólogo ortotópico (que envolve o reimplante de tecido ovariano retirado da sua localização anatômica, permitindo a possibilidade de fertilização natural)<sup>9</sup>.

Desta maneira, os oncologistas devem informar as pacientes sobre os prejuízos do tratamento oncológico na fertilidade e encaminhá-las a centros de reprodução assistida desde o diagnóstico, a fim de que as opções para preservar a fertilidade sejam discutidas.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a incidência e a prevalência de amenorreia e outros sintomas da menopausa em mulheres submetidas a tratamento oncológico, após a menarca e até 45 anos, nos serviços de Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC e correlacionar os dados ao tipo e duração do tratamento.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC (Protocolo CEP/FMABC registrado sob o nº 364/2006), realizou-se este estudo observacional transversal descritivo composto por duas etapas: levantamento de prontuários e entrevista por telefone. Neste estudo foram avaliadas 50 pacientes do sexo feminino, em idade fértil, submetidas a tratamento quimioterápico, provenientes do Centro de Estudos e Pesquisas de Hematologia e Oncologia (CEPHO) da Faculdade de Medicina do ABC, no Centro de Atenção Integrada a Saúde da Mulher em São Bernardo do Campo (CAISM), no Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Anchieta de São Bernardo do Campo (CACON) e no Hospital Mario Covas em Santo André. Todas as mulheres foram avaliadas após um ano de tratamento.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: tipo de tumor apresentado, fármaco utilizado para tratamento, tipo de tratamento (isolado ou combinado com radioterapia ou cirurgia), duração do tratamento, número de ciclos, presença e duração da amenorreia após o tratamento quimioterápico, retorno da menstruação após a amenorreia, intervalo e volume menstrual após a amenorreia, idade ao diagnóstico, idade ao tratamento e tempo de diagnóstico, idade da menarca, duração, intervalo e volume. Além disso, foi avaliada a presença de sintomas de climatério após o tratamento como a diminuição de libido, ressecamento vaginal, presença de fogachos, dispareunia e ganho de peso e se houve regressão destes sintomas.

As variáveis qualitativas foram apresentadas em termos de seus va-

lores absolutos e relativos. As variáveis quantitativas foram apresentadas em termos de seus valores de tendência central e de dispersão. Como o estudo foi realizado à distância foi solicitada autorização para divulgação dos resultados através da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), por meio de uma carta-resposta. Para se verificar a associação entre as variáveis qualitativas foram utilizados os testes de Qui-quadrado e/ou teste Exato de Fisher. Para se verificar fatores de risco para amenorreia foi utilizado o modelo de regressão logística univariada e múltipla. O nível de significância considerado para todas as variáveis foi de 5%.

## RESULTADOS

Foram realizadas 50 entrevistas por telefone, com pacientes que haviam realizado quimioterapia, associada ou não a outro tratamento. A idade das pacientes ao receber o diagnóstico da neoplasia variou entre 10 e 45 anos com média de idade de  $35,8 \pm 8,2$  anos. Dezesete mulheres encontravam-se na faixa de idade entre 10 e 45 anos e 33 entre 36 e 45 anos.

O tumor de mama foi o de maior incidência correspondendo a 66% dos casos (33/50), seguido por linfoma não-Hodgkin em 6% dos casos (3/50), linfoma de Hodgkin em 6% (3/50) e leucemia linfóide aguda em 4% dos casos (2/50). Os outros tipos de tumor apresentaram incidência isolada e correspondem a 18% da amostra.

Das 50 pacientes avaliadas, 42 (84%) entraram em amenorreia durante ou após o tratamento. Destas, 24 (57,1%) pacientes não retornaram a menstruar ao final do tratamento. Entre as 18 pacientes que após um período de amenorreia apresentaram ciclos regulares, observou-se duração média da amenorreia de 6,34 meses, variando entre 3 e 44 meses. Foi encontrada diferença estatística significativa ( $p = 0,009$ ) quando comparada a presença de amenorreia durante e após o tratamento oncológico (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos dados de incidência de amenorreia em pacientes tratadas com quimioterapia

	Amenorreia	Ausência de Amenorreia
Durante do tratamento	42	8
Após o tratamento	24	18

$p = 0,009$

Em relação ao fármaco utilizado para o tratamento do tumor, houve associação significativa em relação ao uso de ciclofosfamida (C) e da associação entre ciclofosfamida e adriamicina (A) e a presença de amenorreia nas pacientes com diversos tipos de câncer ( $p = 0,04$  e  $p = 0,04$ , respectivamente) (Tabela 2).

Tabela 2 – Presença de amenorreia em pacientes tratadas com ciclofosfamida, adriamicina e ciclofosfamida associada a adriamicina

Tratamento	Com Amenorreia	Sem Amenorreia
Ciclofosfamida*	32	3
Adriamicina	31	4
Ciclof.+adriam*	29	2

\*  $p = 0,04$

Quanto às pacientes com câncer de mama, houve maior incidência de amenorreia quando tratadas com associação de ciclofosfamida e adriamicina. Não houve associação significativa entre a presença de

Tabela 3 – Distribuição dos sintomas de climatério em pacientes que entraram em amenorreia após o tratamento com quimioterápicos.

Qtde de Sintomas	Libido	Ressecamento	Peso	Dispareunia	Fogacho*	Sudorese*	Outros	Número de Pacientes	Média de Idade
1	0	0	1	0	3	1	0	5	34,1+12,9
2	1	1	1	0	7	5	1	8	35,1+5,5
3	1	3	2	0	6	6	0	6	39,0+5,7
4	1	11	6	6	11	8	1	11	36,5+8,3
5	3	4	3	2	4	4	0	5	39,4+4,0
total	6	19	13	8	31	24	2	35	36,8+2,3

\* p &lt; 0,05

amenorreia e a utilização de adriamicina e/ou outros fármacos ou ainda com o tratamento com ciclofosfamida e/ou outros fármacos. Ainda, em relação aos outros tipos de câncer, devido ao baixo número de pacientes, não foram observadas correlações estatísticas significantes entre o tratamento com algum fármaco específico e a presença de amenorreia.

Em relação à idade das pacientes, quando o grupo foi dividido em pacientes com mais de 35 anos (33 pacientes) e abaixo de 35 anos (17 pacientes) não foi encontrada associação com a presença de amenorreia, embora haja uma tendência à significância na associação de mulheres acima de 35 anos e a presença e manutenção da amenorreia (p = 0,060).

Trinta e quatro mulheres tratadas com quimioterápicos (68%) apresentaram sintomas de climatério, sendo que 5 pacientes apresentaram apenas um sintoma, 8 pacientes apresentaram dois sintomas, 6 pacientes apresentaram três sintomas, 11 pacientes apresentaram quatro sintomas e 4 pacientes apresentaram cinco sintomas de climatério. O sintoma mais frequentemente apresentado foi a presença de fogachos, presente em 31 mulheres, seguido de sudorese, presente em 24 mulheres, ressecamento vaginal presente em 19 mulheres, ganho de peso, presente em 13 mulheres, dispareunia em oito mulheres e diminuição da libido em seis mulheres. Apenas os sintomas de fogachos e sudorese apresentaram diferença estatisticamente significativa (p < 0,05) entre mulheres que entraram ou não em amenorreia, estando associados à presença de amenorreia (Tabela 3).

## DISCUSSÃO

Os avanços no tratamento das neoplasias malignas têm permitido a sobrevida e melhoria na qualidade de vida de um número cada vez mais alto de pacientes<sup>10,11</sup>. Atualmente, mais de 70% das crianças tratadas contra o câncer são curadas e estima-se que 1:1000 adultos são sobreviventes da terapia oncológica<sup>12,13</sup>. Porém, o sucesso do tratamento com radioterapia e quimioterapia está associado à significativa morbidade na vida adulta. Quanto maior o número de pacientes curados de seus tumores, maior a relevância dos efeitos em longo prazo relacionados ao seu tratamento. A preservação da fertilidade é uma questão importante para pacientes após o tratamento oncológico, visto que o diagnóstico é realizado em grande número de pacientes que ainda não constituíram família. Estudos mostraram que cirurgia, radioterapia, a doença propriamente dita e a quimioterapia podem levar a infertilidade<sup>4</sup>.

O impressionante avanço no tratamento do câncer nas últimas décadas levou a um aumento direto da atenção à qualidade de vida dos sobreviventes<sup>14</sup>. Concomitantemente, o avanço das técnicas de reprodução assistida, permitiu que muitos pacientes que fizeram tratamento

contra o câncer fossem capazes de conceber, se a preocupação com a fertilidade for considerada antes, durante e após o tratamento<sup>15</sup>.

Nos últimos anos a preocupação com a qualidade de vida após o tratamento para câncer impulsionou as investigações no sentido de prevenir, ou ao menos minimizar, a lesão gonadal em pacientes com doenças oncológicas. Baseados nisso, a ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*) e a ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) recomendaram que os oncologistas avaliassem os possíveis danos da terapia oncológica na fertilidade e alertassem os pacientes sobre esses danos e as possibilidades existentes para minimizá-los<sup>16,17</sup>. A quimioterapia contra o câncer de mama parece adicionar, aproximadamente, 10 anos na idade ovariana em termos de função reprodutiva. Infelizmente, muitas mulheres jovens não são totalmente alertadas ou bem informadas sobre os potenciais efeitos reprodutivos adversos da quimioterapia na fertilidade e as possíveis consequências do tratamento<sup>18</sup>.

Das 50 pacientes tratadas com quimioterapia para remissão da doença, 42 entraram em amenorreia (84%) durante o tratamento e apenas 18 (42,8%) voltaram a ter ciclos regulares após o término do tratamento (p = 0,044). Houve significância em relação ao uso de ciclofosfamida e da associação entre ciclofosfamida e adriamicina e a presença de amenorreia nas pacientes (p = 0,04 e p = 0,04, respectivamente). Esses dados indicam que o tratamento com quimioterápicos parece influenciar de forma negativa a fertilidade feminina. Outros autores também indicaram a ciclofosfamida como o agente mais comumente envolvido, com danos aos oócitos e às células da granulosa<sup>19-21</sup>. Biópsias de ovários de pacientes em quimioterapia baseada em ciclofosfamida revelaram ausência ou redução do número de oócitos inativos associada à fibrose e nenhuma evidência de maturação folicular<sup>22</sup>, enquanto estudos em animais mostraram que a exposição à ciclofosfamida causa destruição folicular exponencialmente proporcional ao aumento da dose<sup>20</sup>.

Alguns estudos demonstraram que a incidência de amenorreia também é dependente da combinação de agentes. O regime quimioterápico de ciclofosfamida e doxorubicina levou a incidência de amenorreia de 68% das pacientes, contra a incidência de 57% em pacientes tratadas com ciclofosfamida, doxorubicina e paclitaxel e 23% das tratadas com ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil<sup>23</sup>. Outro estudo demonstrou a incidência de amenorreia de 64% em mulheres que receberam tratamento combinado de doxorubicina, ciclofosfamida e taxane contra 55% de incidência em mulheres tratadas apenas com ciclofosfamida<sup>24</sup>.

Outro fator importante na determinação da amenorreia é a idade da paciente. Foi observado um aumento de risco de 4,6 vezes maior de amenorreia em pacientes acima de 40 anos, em relação as pacientes abaixo de 40 anos<sup>24</sup>. No presente estudo não foi encontrada associa-

ção entre a presença de amenorreia e a idade das pacientes, embora haja uma tendência à significância na associação de mulheres acima de 35 anos e a presença e manutenção da amenorreia ( $p = 0,060$ ).

Em 2006, aproximadamente 1 em cada 700 adultos jovens com câncer sobreviveu da doença, e há previsões de que em 2010 será 1 para 250 adultos que sobreviverão de câncer na infância<sup>25</sup>. Como resultado houve maior procura de ajuda para preservação da fertilidade, que refletiu na proliferação de técnicas para preservar a fertilidade através de reprodução assistida. As opções vão desde técnicas bem estabelecidas clinicamente, como criopreservação do embrião, até as mais experimentais, como criopreservação de tecido ovariano<sup>26</sup>.

Alguns autores<sup>27</sup> estudaram a taxa de recorrência da doença em mulheres com câncer de mama que foram submetidas à estimulação ovariana com o uso de gonadotrofinas e letrozole antes da quimioterapia. Recorrências e câncer na mama contralateral ocorreram em 3,8% das pacientes submetidas à estimulação e em 8,1% do grupo controle. Esse estudo sugere ser improvável que a estimulação ovariana com letrozole e gonadotrofinas afetem de forma negativa a taxa de recorrência de câncer de mama durante um período de dois anos.

## CONCLUSÃO

O tratamento contra o câncer envolve o risco de comprometimento da fertilidade e a produção insuficiente de hormônios sexuais com consequências em longo prazo para os pacientes. Esses efeitos adversos devem ser discutidos com o paciente antes do início do tratamento na tentativa de preservar a função gonadal.

O tratamento do câncer é de extrema importância, e, aliado a ele, várias técnicas de reprodução assistida podem proporcionar alívio das incertezas quanto ao estado fértil futuro das pacientes. A escolha da técnica mais apropriada depende de vários fatores, que incluem a idade e o tempo disponível antes do início da quimioterapia. Durante o acompanhamento os oncologistas devem ficar atentos e monitorar a função gonadal. As deficiências endocrinológicas e os problemas com a fertilidade podem ser reduzidos com uma cooperação interdisciplinar entre oncologistas, ginecologistas e endocrinologistas.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a FAPESP pela concessão de bolsa de iniciação científica à aluna Carolina Rossoni, processo n07/58761-6.

## REFERÊNCIAS

- Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(2):124-32.
- Tauchmanová L, Sella C, Rosa GD, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer* 2002;95(5):1076-84.
- Brougham MF, Wallace WH. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2005;131(2):143-55.
- Gaffan J, Holden L, Newlands ES, et al. Infertility rates following POMB/ACE chemotherapy for male and female germ cell tumours - a retrospective long term follow-up study. *Br J Cancer* 2003;89(10):1849-54.
- Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: preliminary findings and implications for cancer patients. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):526-34.
- Tilly JL, Kolesnick RN. Sphingolipids, apoptosis, cancer treatments and the ovary: investigating a crime against female fertility. *Biochim Biophys Acta* 2002;1585(2-3):135-8.
- Falcone T, Bedaiwy MA. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(1):21-6.
- De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010;376(9744): 911-21.
- Simon B, Lee SJ, Partridge AH, et al. Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J Clin* 2005;55(4):211-28.
- Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, et al. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod* 2006;21(10):2583-92.
- Maltaris T, Seufert R, Fischl F, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130(2):148-55.
- Birch JM, Marsden HB, Jones PH, et al. Improvements in survival from childhood cancer: results of a population based survey over 30 years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6633):1372-6.
- Maltaris T, Koelbl H, Seufert R, et al. Gonadal damage and options for fertility preservation in female and male cancer survivors. *Asian J Androl* 2006;8(5):515-33.
- Pinter AB, Hock A, Kajtar P, et al. Long-term follow-up of cancer in neonates and infants: a national survey of 142 patients. *Pediatr Surg Int* 2003;19(4):233-9.
- Brydøy M, Fosså SD, Dahl O, et al. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncol* 2007;46(4):480-9.
- American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005;83(6):1622-8.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2917-31.
- Duffy SW, Smith RA, Gabe R, et al. Screening for breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2005;14(4):671-97.
- Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. *Mol Cell Endocrinol* 2002;187(1-2):671-77.
- Meirow D, Lewis H, Nugent D, et al. Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. *Hum Reprod* 1999;14(7):1903-7.
- Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, et al. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer* 2001;91(3):613-21.
- Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977;39(4):1403-9.
- Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 2010;116(13):3102-11.
- Tham YL, Sexton K, Weiss H, et al. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol* 2007;30(2):126-32.
- Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(1):29-33.
- Teles JS, Brandes A, Bianco B, et al. Insuficiência ovariana precoce em mulheres submetidas a tratamento contra câncer de mama: alternativas para a preservação da fertilidade. *Reprod & Clim* 2010; Em processo de publicação.
- Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2630-5.

# Prática de médicos residentes na investigação do câncer colorretal em pacientes acima de 50 anos com anemia ferropriva\*

## *Practice patterns of resident physicians for the investigation of colorectal cancer in patients over 50 years old with iron deficiency anemia*

Fabiana Mascarenhas Souza Lima<sup>1</sup>, Sérgio Marcos Arruda<sup>2</sup>, Armênio Costa Guimarães<sup>3</sup>

\*Recebido dos Hospitais Santo Antônio, Santa Izabel, Ana Nery, São Rafael, Hospital Geral Roberto Santos, Hospital Universidade Prof. Edgard Santos e Hospital da Sagrada Família. Salvador, BA.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Apesar do alto valor preditivo positivo da anemia ferropriva para o câncer colorretal na população acima de 50 anos, há um atraso no diagnóstico da neoplasia, prejudicando o seu prognóstico. O objetivo deste estudo foi identificar a capacidade de investigação de residentes em clínica médica em relação ao câncer colorretal nesses pacientes, em alguns hospitais gerais.

**MÉTODO:** Trata-se de estudo descritivo e analítico. Um questionário ilustrado por um caso clínico, trazendo perguntas sobre o diagnóstico mais importante para este tipo de anemia e da maneira mais precisa para o diagnóstico precoce da sua causa, foi aplicado a 103 médicos residentes em clínica médica. A resposta correta foi suspeitar de câncer colorretal entre as três principais causas para a anemia e investigar com colonoscopia em primeiro lugar em ordem de importância diagnóstica.

**RESULTADOS:** Oitenta profissionais (77,7%) relataram câncer colorretal entre as três principais causas de anemia, com 15 (18,8%) indicando a colonoscopia em primeiro lugar, 25 (31,3%) no segundo, 18 (22,5%) no terceiro, e 14 (17,5%) em quarto na ordem de investigação diagnóstica. Quatro (5,0%) não mencionaram ordem de prioridade para a colonoscopia, e 4 (5%) não indicaram esse exame. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as formas de investigação no que diz respeito aos residentes formados pelas duas principais escolas de Medicina em Salvador.

**CONCLUSÃO:** Demonstrou-se que a investigação de câncer colorretal não segue um algoritmo uniforme para a avaliação da anemia ferropriva em pacientes nessa faixa etária, o que tende a retardar o diagnóstico da doença.

**Descritores:** Anemia ferropriva, Câncer colorretal, Prática médica.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Although the high predictive positive value of iron deficiency anemia for colorectal cancer in the population with 50 years or older, there is a delay in the neoplasia diagnosis, damaging prognosis. This study aimed at identifies resident's ability to investigate colorectal cancer in these patients, at some general hospitals.

**METHOD:** The study was descriptive and analytical. A questionnaire, illustrated by a clinical case, about the most important diagnosis for this type of anemia and the more precise way to the early diagnosis of its cause, was applied to a sample of 103 medical residents in internal medicine. The correct answer was to suspect of colorectal cancer among the three main causes for the anemia and to investigate it with colonoscopy in first line of choice.

**RESULTS:** Eighty professionals (77.7%) reported colorectal cancer among the three main diagnosis, with 15 (18.8%) indicating colonoscopy in first line of choice, 25 (31.3%) in second, 18 (22.5%) in third, and 14 (17.5%) in fourth. Four (5%) didn't mention the order of choice for colonoscopy, and 4 (5%) didn't indicated it. No statistical significant difference was shown in the attitudes among the residents graduated by the two main medical schools at Salvador.

**CONCLUSION:** It was shown that investigation of colorectal cancer did not follow a uniform algorithm for the assessment of iron deficiency anemia in patients at this age, what tend to delay diagnosis of the condition.

**Keywords:** Colorectal cancer, Iron deficiency anemia, Medical practice.

### INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, o câncer de cólon e reto é a terceira neoplasia mais comum em todo o mundo. A triagem e/ou investigação do câncer pode ser feita por meio

1. Graduanda da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil  
2. Doutor da Fundação Oswald Cruz. Salvador, BA, Brasil  
3. Doutor do Hospital Ana Nery. Salvador, BA, Brasil

Apresentado em 01 de setembro de 2010

Aceito para publicação em 30 de novembro de 2010

Conflitos de interesses: Nenhum.

Fontes de fomento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

Endereço para correspondência:

Fabiana Mascarenhas Souza Lima

Rua Território do Guaporé, 363/101 – Pituba

41830-520 Salvador, BA.

Fones: 55 71 9932-4535 - 55 71 32408567

E-mail: fmascarenhasslima@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica



de testes diagnósticos, sendo a colonoscopia o padrão-ouro na detecção da doença<sup>1</sup>. Entre os principais sintomas, em muitos casos, a anemia ferropriva pode representar sua única manifestação<sup>2</sup>.

Dentre as três principais causas de anemia nessa faixa etária se destacam angiodisplasia, úlcera péptica e o câncer colorretal<sup>3-5</sup>. Vários estudos têm demonstrado a importância da anemia ferropriva como um preditor do carcinoma colorretal, evidenciando a alta prevalência desse sintoma em pacientes com a neoplasia, bem como a prevalência considerável de câncer colorretal em pacientes assintomáticos com anemia ferropriva, principalmente em indivíduos com mais de 50 anos de idade. Considerando os dados epidemiológicos da prevalência de câncer colorretal e da gravidade da evolução clínica de pacientes com esta neoplasia, uma investigação colonoscópica é indispensável, mesmo na ausência de outros sintomas, e mesmo que outra causa seja atribuída à anemia<sup>6</sup>. No entanto, muitos estudos têm apontado um atraso no diagnóstico do câncer, o que pode prejudicar seriamente o prognóstico do paciente. A conduta médica tem sido identificada como a principal causa de atraso, o que chama a atenção para a necessidade de uma melhor educação sobre o tema<sup>7,8</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar os médicos residentes em clínica médica quanto à capacidade de suspeição e a estratégia de investigação do câncer colorretal em pacientes com anemia ferropriva acima de 50 anos.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santo Antônio (protocolo nº 148/2008), Hospital Ana Nery (04/08), Hospital Universitário Professor Edgard Santos (050/2008) e do Hospital São Rafael (34/09), realizou-se este estudo descritivo e analítico, entre dezembro de 2008 e novembro de 2009 em Salvador, BA, cidade com três escolas de Medicina.

O critério de inclusão foi ser um médico residente em clínica médica no âmbito do Programa de Residência do Estado da Bahia do Departamento de Saúde Pública, em Salvador. O estudo abrangeu sete hospitais gerais, todos eles com um programa de ensino relacionado com as duas principais escolas de Medicina em Salvador: Universidade Federal da Bahia Escola de Medicina e da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. O estudo abordou os residentes de clínica médica, em Salvador-BA, fornecendo uma maneira de avaliar a sua formação médica, uma vez que esses indivíduos como profissionais da atenção primária são responsáveis pelo primeiro contato com o paciente com câncer colorretal e seu encaminhamento para o especialista.

O questionário (Anexo 1), usado para avaliar como os médicos residentes em clínica médica iriam lidar com um problema clínico importante como o diagnóstico precoce do câncer colorretal, foi aplicado em *praesentia* na enfermagem, após a assinatura de um consentimento informado. O questionário foi baseado em um caso clínico caracterizado por um paciente com 57 anos, com diagnóstico confirmado de anemia ferropriva, e abordava as três principais possibilidades de diagnóstico de acordo com

o potencial risco para o paciente, e as escolhas de métodos de diagnósticos por ordem de importância. A resposta correta foi suspeitar de câncer colorretal entre as três principais hipóteses e investigar a suspeita com a colonoscopia em primeiro lugar em ordem de importância diagnóstica. As respostas dos residentes que solicitaram a colonoscopia em segundo ou terceiro lugar na ordem de prioridade foram analisadas com base nos exames solicitados antes da colonoscopia.

De acordo com as respostas, os residentes foram divididos em dois grupos:

- Grupo 1: suspeita de câncer colorretal entre as três principais possibilidades diagnósticas responsáveis pela anemia ferropriva;
- Grupo 2: sem a suspeita de câncer colorretal entre as três principais possibilidades de diagnósticas.

O grupo 1 foi então classificado de acordo com a ordem de prioridade dada à colonoscopia como método diagnóstico de escolha:

- Colonoscopia em primeiro lugar;
- Colonoscopia em segundo lugar;
- Colonoscopia terceiro lugar;
- Colonoscopia em quarto lugar ou mais.

## Análise estatística

As variáveis de interesse incluídas foram sexo, idade, tempo de residência em meses, tempo de graduação em meses e escola médica. As variáveis contínuas foram expressas pela média  $\pm$  desvio-padrão e as categóricas em percentagem. Comparações entre proporções foram analisadas através de gráficos de percentagem, entre as variáveis contínuas pelo teste *t* de Student, e as associações através do teste do Qui-quadrado, com um nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

A partir da amostra disponível de 105 médicos residentes, 103 (98,1%) foram incluídos. Um se recusou a responder o questionário e outro estava fora de Salvador, a idade média foi de 26,36  $\pm$  0,17 anos, e 61 (59,2%) eram do sexo feminino; 67 (65,0%) estavam no primeiro ano de residência (R1) e 36 (35,0%) no segundo ano (R2). Quarenta (38,8%) foram graduados pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), 32 (31,1%) pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), uma escola particular, ambas em Salvador. Nove residentes foram graduados por uma escola de Medicina do sul do estado, 3 pela Universidade Federal de Alagoas, 2 pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), 10 por cada uma das diferentes escolas públicas do ensino médico em todo o país, e 6 não informaram a escola médica (Gráfico 1). O período médio de residência foi 9,52  $\pm$  0,66 meses, e após a graduação de 18,06  $\pm$  1,11 meses.

Oitenta (77,7%) residentes entrevistados relataram o câncer colorretal entre as três principais hipóteses diagnósticas para o caso ilustrativo e 23 (22,3%) não suspeitaram da neoplasia (Gráfico 2). Entre os 76 que suspeitaram de câncer colorretal e relataram a escola médica de graduação, 29 (38,2%) foram graduados pela Universidade Federal da Bahia, 26 (34,2%) pela Escola Bahiana de Medicina, 9 (11,8%) pela escola médica do

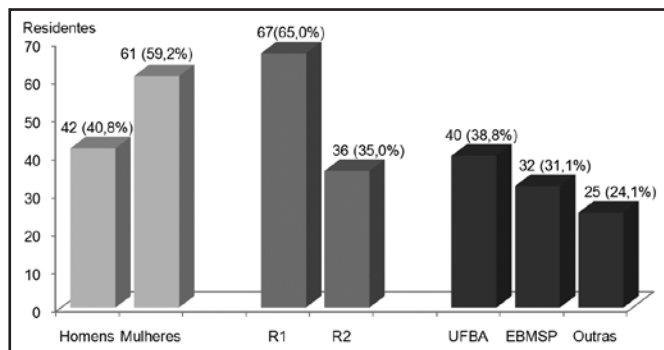


Gráfico 1 – Composição da amostra de médicos residentes entrevistados quanto ao sexo (n = 103), ano de residência (n = 103) e instituição de conclusão do curso de Medicina (n = 97). Salvador, Bahia, 2009.

\*Seis médicos residentes não referiram instituição de conclusão do curso de Medicina

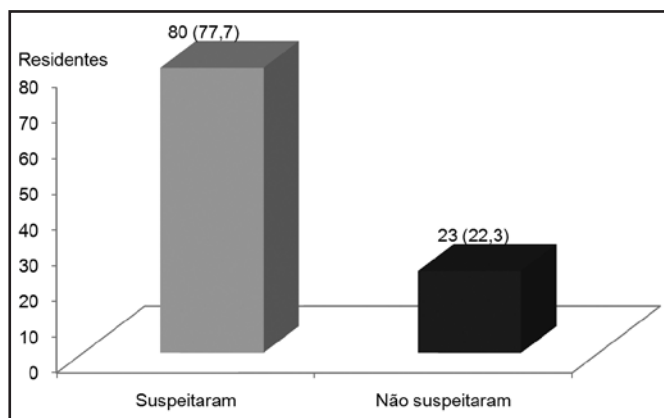


Gráfico 2 – Distribuição de frequência e proporção de residentes que suspeitaram de câncer colorretal entre as três principais hipóteses diagnósticas em um paciente com mais de 50 anos, com anemia ferropriva (n = 103). Salvador, Bahia, 2009

sul do Estado, 3 (4,0%) pela Universidade Federal de Alagoas, e os outros 9 (11,8%) vieram de cada uma das outras escolas médicas. A diferença de proporções entre as duas principais escolas médicas (38,2 *versus* 34,2%) não foi significativa. Todos os 9 residentes que vieram da Universidade do Sul do Estado relataram câncer colorretal entre as três principais hipóteses diagnósticas. Entre os 21 residentes das escolas médicas que não relataram o câncer colorretal como uma das três hipóteses principais diagnósticas, 11 (52,4%) e 6 (28,6%) foram graduados pela Universidade Federal da Bahia e Escola Bahiana de Medicina, respectivamente, uma diferença não significativa (p = 0,170).

#### Diagnóstico complementar do câncer colorretal

Quinze (18,8%) residentes que suspeitaram de câncer colorretal entre as três principais hipóteses diagnósticas elegeram a colonoscopia como primeira escolha para a investigação da doença, 25 (31,3%) em segundo lugar, 18 (22,5%) em 3º lugar, 14 (17,5%) em 4º lugar. Quatro (5,0%) não relataram prioridade e 4 (5,0%) não mencionaram colonoscopia (Gráfico 3). Sendo assim, de acordo com o objetivo primário, apenas 15 (18,8%) residentes responderam corretamente, indicando o câncer co-

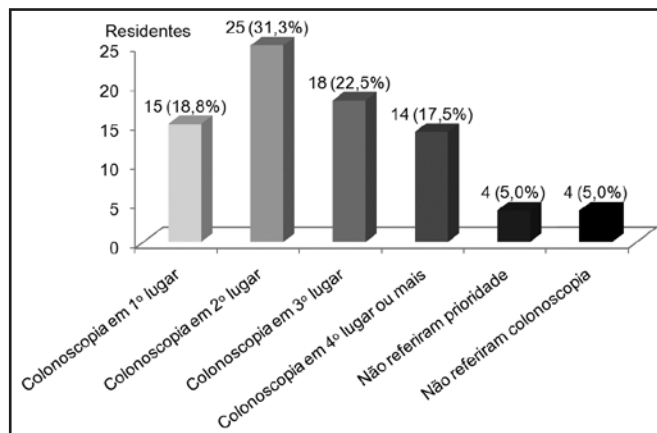


Gráfico 3 - Distribuição de frequência e proporção de residentes que solicitaram a colonoscopia por ordem de prioridade para investigar o câncer colorretal em um paciente com mais de 50 anos, com anemia ferropriva. n = 80

lorretal entre as três principais possibilidades diagnósticas e escolhendo a colonoscopia como ferramenta de primeira escolha para o diagnóstico da causa da anemia. Em relação a instituição de graduação, 4 (26,7%) eram da Universidade Federal da Bahia, 8 (53,3%) da Escola Bahiana de Medicina, 2 (13,3%) da Universidade do Sul do Estado, e 1 (6,7%) da Universidade Federal de Minas Gerais.

#### Avaliação do câncer colorretal com a colonoscopia como segundo ou terceiro lugar em ordem de importância diagnóstica

Entre os 25 residentes que mencionaram a colonoscopia como ferramenta diagnóstica em 2º lugar na ordem de prioridade na investigação da anemia, 10 (40,0%) solicitariam em primeiro lugar hemograma completo, ferritina, transferrina e ferro sérico em diferentes combinações, 7 (28%), exame de sangue oculto nas fezes, 5 (20%), toque retal. Uma minoria significativa solicitaria endoscopia - 2 (8,0%, p = 0,020) e retossigmoidoscopia - 1 (4,0%, p = 0,006).

Entre os 18 residentes que referiram a colonoscopia em 3º lugar, a primeira opção para a maioria - 9 (50,0%) - seria mais investigações laboratoriais da anemia (como descrito acima), seguido por uma minoria quase significativa, que optou por identificação física do tumor pelo toque retal - 3 (16,7%, p < 0,077), ou investigação de hemorragia digestiva alta por endoscopia - 3 (16,7%, p < 0,077). Uma minoria significativa, 2 (11,1%, p = 0,030), solicitaria exame parasitológico de fezes e 1 (5,6%, p = 0,09), pesquisa de sangue oculto nas fezes. Em uma abordagem de segunda linha, 7 (38,9%) solicitariam o exame de sangue oculto nas fezes, 4 (22,2%), toque retal, 3 (16,7%), endoscopia, e 3 (16,7%) exames laboratoriais como acima. Um (5,6%), uma minoria significativa (p = 0,045), solicitaria parasitológico de fezes (Tabela 1). Considerando as respostas combinadas dos residentes em relação aos testes usados para investigar o câncer colorretal, 3 (16,7%) investigariam a suspeita com o toque retal, seguido pelo teste de sangue oculto nas fezes. Um (5,6%, p = 0,045) investigaria com exame de sangue oculto nas fezes, seguido pelo toque retal antes da colonoscopia (Tabela 2).

Tabela 1 – Distribuição de frequência de respostas dos residentes que classificaram a colonoscopia em segundo ou terceiro lugar em ordem de prioridade na investigação para um diagnóstico clínico de câncer colorretal

Testes Priorizados	Colonoscopia em 2º Lugar	Colonoscopia em 3º Lugar	
	25 (31,3%)	Primeiro	Segundo
Sangue oculto nas fezes	7 (28%)	1 (5,6%)	7 (38,9%)
Toque retal	5 (20%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)
Endoscopia	2 (8%)	3 (16,7%)	3 (16,7%)
Retossigmoidoscopia	1 (4%)	-	-
Hemograma, ferritina, transferrina, saturação de transferrina e ferro sérico	10 (40%)	9 (50%)	3 (16,7%)
Exame parasitológico de fezes	-	2 (11,1%)	1 (5,6%)
Total	25 (100%)	18 (100%)	18 (100%)

Tabela 2 – Análise bivariada. Probabilidade (odds ratio) de suspeita diagnóstica de câncer colorretal e colonoscopia como prioridade segundo algumas características dos médicos residentes em clínica médica

Variáveis	Câncer Colorretal Suspeita diagnóstica (95% IC, p) Sim (n = 80)/Não (n = 23)	Prioridade Colonoscópica Priorizaram ou não (95% IC, p) 1º (N=15)/2º + (n = 65)
Idade (anos)*		
≥ média	26,33 ± 0,19/ 26,55 ± 0,43;	26,33 ± 0,45 / 6,32 ± 0,21;
< média	p = 0,23	p = 0,97
Sexo n (%)†		
Masculino	38(36,9%)/4(3,9%)	7(8,8%)/29(36,3%)
Feminino	42(40,8%)/19(18,4%)	8(10%)/36(45%)
	OR = 4,30 (p = 0,02)	OR = 1,09 (p = 1)
Ano de residência n (%)†		
1º	49(47,6%)/18(17,5%)	10(12,5%)/40(50%)
2º	31(30,1%)/5(4,9%)	5(6,3%)/25(31,3%)
	OR = 0,61 (p = 0,42)	OR=1,25 (p = 0,78)
Escola médica†		
UFBA	29(28,2%)/11(10,7%)	4(5%)/27(33,8%)
EBMSP	26(25,2%)/6(5,8%)	8(10%)/18(22,5%)
	OR = 0,44 (p = 0,15)	OR = 0,33 (p = 0,12)
Tempo de residência (meses)*		
≥ média	10,09 ± 0,75/7,48 ± 1,39;	9,93 ± 1,40/10,13 ± 0,87;
< média	p = 0,11	p = 0,92
Tempo de graduação (meses)*		
≥ média	18,37 ± 1,24/17,00 ± 2,57;	19,77 ± 2,89 / 18,07 ± 1,38;
< média	p = 0,51	p = 0,60

\*Comparação de médias pelo teste *t* para amostras independentes

†Teste do qui-quadrado

## DISCUSSÃO

A amostra do estudo representou 84,4% dos médicos residentes do Estado da Bahia (n = 122), parcela representativa em relação ao total de residentes vinculados ao programa da Secretaria de Saúde do estado.

A anemia ferropriva exige a necessidade de investigação do trato gastrointestinal. Sendo assim, o primeiro passo na investigação deste tipo de anemia em pacientes acima de 50 anos de idade de-

ve-se levar em consideração dados epidemiológicos que demonstraram o câncer colorretal como uma das três principais causas de anemia por deficiência de ferro, resultante da perda de sangue gastrointestinal<sup>9,10</sup>.

O estudo mostrou que uma proporção considerável (22,3%) dos residentes entrevistados sequer investigaria o câncer colorretal, resultando em falta ou atraso no diagnóstico. Todo médico deve estar ciente da relação entre a anemia ferropriva e esse tipo de câncer, especialmente no caso do profissional de atenção pri-

mária, responsável pelo primeiro contato com o paciente. O seu papel no encaminhamento precoce para um especialista é de fundamental importância, afetando diretamente no prognóstico da doença<sup>11</sup>. É importante ressaltar que, entre aqueles que fizeram o diagnóstico clínico do câncer colorretal, a probabilidade de ser do sexo masculino foi 4,3 vezes maior. A explicação para este achado não é aparente a partir desses dados, mas deve ser investigado.

No que diz respeito à colonoscopia como método de investigação do câncer colorretal, apenas uma minoria dos médicos residentes (18,8%) solicitaria esse exame como primeira ferramenta diagnóstica. Considerando as outras duas principais causas da anemia ferropriva em pacientes acima de 50 anos, a investigação endoscópica tem um papel fundamental para o diagnóstico<sup>4,10</sup>, porém esse exame não é justificado em detrimento da colonoscopia, pois implica seriamente no prognóstico da doença por perda ou atraso no diagnóstico do câncer colorretal<sup>17,8</sup>.

O toque retal deve sempre ser realizado no caso de suspeita de câncer colorretal<sup>12,13</sup>, porém não deve substituir a colonoscopia, uma vez que esse exame é mais adequado para o diagnóstico, já que o toque retal não acessa lesões além do reto distal<sup>10,14,15</sup>.

No caso de um paciente acima de 50 anos e anemia ferropriva, a investigação diagnóstica deve abranger todo o cólon, considerando que a causa mais comum de anemia nessa faixa etária é atribuída a lesões do cólon direito<sup>3</sup>, as quais são responsáveis por um atraso ainda maior no diagnóstico do câncer colorretal<sup>16</sup>. Sendo assim, solicitar retossigmoidoscopia ao invés da colonoscopia, não permite a detecção de lesões além do sigmóide.

Segundo demonstrou um estudo, quando há forte evidência clínica de câncer colorretal, o enema opaco deve ser solicitado sempre em associação com a colonoscopia, já que algumas lesões não podem ser detectadas pelo primeiro<sup>17</sup>. O enema opaco é indicado quando não houver acesso à colonoscopia ou quando existem contra-indicações para este exame.

A pesquisa de sangue oculto nas fezes é considerada o método menos invasivo e de menor custo para o rastreio do câncer colorretal, porém sua sensibilidade varia entre 38,3% e 49,5%, com um baixo valor preditivo positivo para carcinoma (2% a 10%)<sup>1</sup>. Além disso, o resultado negativo não exclui a necessidade da realização da colonoscopia no caso de forte suspeita de câncer colorretal em pacientes com deficiência de ferro, o que torna esse exame desnecessário<sup>18</sup>. Ainda assim, uma proporção considerável dos residentes solicitaria a pesquisa de sangue oculto nas fezes como primeira linha na investigação do câncer colorretal, evidenciando a falta de conhecimento dessas informações. Demonstrando uma falta maior de conhecimento sobre a etiologia da anemia nesta faixa etária, 5% dos médicos residentes não mencionaram colonoscopia para investigação da doença. Grande parte dos residentes que indicaram a colonoscopia em segunda e terceira linha, solicitaria avaliação laboratorial de ferro sérico e ferritina como primeira linha, o que é desnecessário na presença de um diagnóstico firmado de anemia ferropriva.

O atraso no diagnóstico do câncer colorretal ou a sua perda são um resultado da falta de suspeita e da investigação inadequada desse tipo de câncer. O atraso no diagnóstico da malignidade é resultado do não-reconhecimento dos seus sintomas ou do seguimento inadequado do paciente, como demonstrado por um estudo no qual 76% dos pacientes com câncer colorretal admitidos na emergência de um hospital já teriam consultado seu médico em uma ou mais ocasiões<sup>19</sup>. Sendo assim, foi constatado que os pacientes que tiveram seu diagnóstico retardado apresentavam doença mais avançada do que aqueles que receberam o diagnóstico precocemente<sup>20</sup>.

Todos estes dados apontam para a importância da utilização de um algoritmo de investigação de pacientes com anemia ferropriva. Os algoritmos além de representarem uma padronização da investigação de uma doença, reduzem a probabilidade de erro no diagnóstico no manejo de pacientes, considerando suas variáveis (Figura 1).

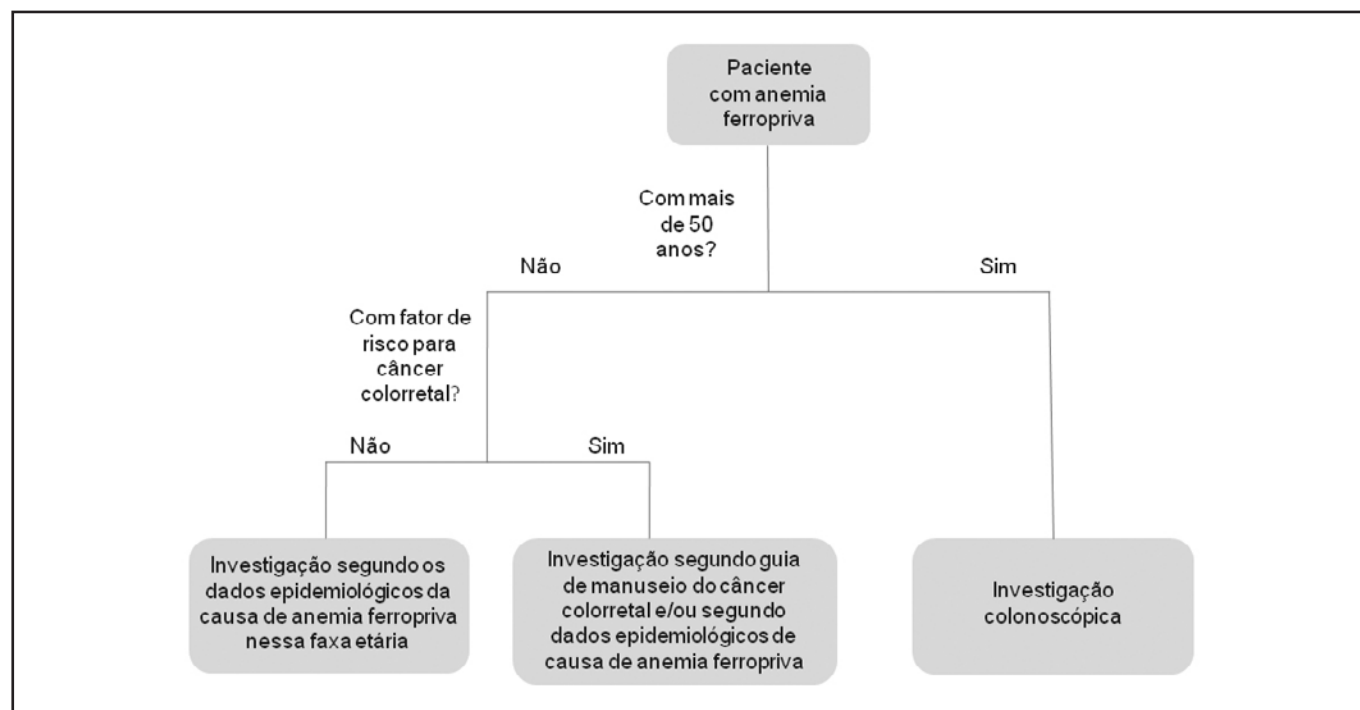


Figura 1 – Proposta de algoritmo para a investigação do câncer colorretal em pacientes com anemia ferropriva.



A falta de diferença estatisticamente significativa nos resultados do estudo sobre a maioria das variáveis analisadas, confirma o problema geral de falta de informação médica sobre o assunto.

## CONCLUSÃO

A investigação do câncer colorretal deve seguir programas de rastreio eficazes e deve ser conduzida de forma mais rigorosa na faixa etária de maior risco, e em associação com preditores de sua ocorrência, como a anemia.

Este estudo mostrou que, na prática, isso não acontece com a frequência ideal, uma vez que muitos residentes de clínica médica em Salvador, Bahia, sequer suspeitam da malignidade no caso ilustrativo, o que certamente não aconteceria se tivessem seguido um algoritmo adequado e uniforme. A importância diagnóstica considerada na escolha da colonoscopia pelos residentes foi insatisfatória, sendo que apenas uma minoria solicitaria o teste como primeira linha de escolha para a investigação da causa da anemia. Esses dados mostram a importância da avaliação dessa questão em outros programas de clínica médica, uma vez que pode refletir o modo insatisfatório como o diag-

nóstico de câncer colorretal tem sido conduzido, o que reforça a necessidade de mais educação sobre esse tema. Mais estudos são necessários para avaliar melhor esse problema, e o uso de um algoritmo dirigido à investigação do câncer colorretal em pacientes com anemia ferropriva com mais de 50 anos, enfatizando que a investigação colonoscópica, tem uma importância fundamental.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer aos médicos residentes em clínica médica dos hospitais que participaram do estudo e pela receptividade, tornando possível a proposta do trabalho.

Aos funcionários da Coordenação de Residência Médica dos hospitais pela ajuda no contato com os médicos residentes, e dos Comitês de Ética em Pesquisa pelo apoio.

Aos preceptores das residências de clínica médica dos hospitais pela oportunidade da realização do trabalho.

Ao Laboratório de Engenharia Tecidual e Imunofarmacologia, da Fiocruz, que também contribuíram para o meu crescimento na área da pesquisa.

### Anexo 1 - Questionário

#### Projeto sobre investigação da anemia ferropriva: avaliação dos clínicos.

1. Considerando um paciente com 57 anos e diagnóstico de anemia ferropriva, quais suas três principais suspeitas iniciais para a causa da anemia, baseado na probabilidade epidemiológica de ocorrência das patologias abaixo citadas. Faça um círculo em torno da(s) resposta(s)

Deficiência dietética	Doença inflamatória intestinal	Uso de AINES
Parasitose	Doença diverticular	Câncer de esôfago
Esofagite	Gastroenterite	Câncer de estômago
Gastrite	Doença celíaca	Câncer colorretal
Duodenite	Perda urinária	Câncer de pulmão
Úlceras pépticas	Insuficiência renal crônica	Leucemia/linfoma
Angiodisplasia		Carcinomatose

2- De acordo com a sua resposta da pergunta anterior, qual (is) o(s) exame(s), por ordem de importância diagnóstica, que você pediria para confirmar sua(s) suspeita(s)?

Ferro sérico	pH de estômago	Sangue oculto nas fezes
Transferrina	Ultrassonografia do abdômen	Hemograma completo
Saturação da transferrina	TC do abdômen	Enema baritado
Ferritina	TC de tórax	Colonoscopia
Endoscopia digestiva	Radiografia de tórax	Retossigmoidoscopia
Esôfagograma	Sumário de urina	Fosfatase alcalina
pH de esôfago	Urocultura	Toque retal
Parasitológico de fezes		

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Normas e recomendações do inca - Prevenção e Controle de Câncer. Rev Bras Cancerol 2002;48(3):317-32.
2. Cordeiro F, Yamaguchi NH, Habr-Gama A, et al. A Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colo-retal. Projeto Diretrizes 2001.
3. Masson S, Chinn DJ, Tabaqchali MA, et al. Is anaemia relevant in the referral and diagnosis of colorectal cancer? Blackwell Publishing Ltd. Colorectal Dis 2006;9(8):736-9.
4. Yates JM, Logan EC, Stewart RM. Iron deficiency anaemia in general practice: clinical outcomes over three years and factors influencing diagnostic investigations. Postgrad Med J 2004;80(945):405-10.
5. Nahon S, Lahmek B, Aras N, et al. Management and predictors of early mortality in elderly patients with iron deficiency anemia: a prospective study of 111 patients Gastroenterol Clin Biol 2007;31:169-74.
6. Niv E, Elis A, Zissin R, et al. Iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms--a prospective study. Fam Pract 2005;22(1):58-61.
7. Roncoroni L, Pietra N, Violi V. Delay in the diagnosis and outcome of colorectal cancer: a prospective study. Eur J Surg Oncol 1999;25(2):173-8.
8. Mitchell E, Macdonald S, Campbell NC, et al. Influences on pre-hospital delay in the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review. Br J Cancer 2008;98(1):60-70.
9. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. Am J Med 2001;111(6):439-45.
10. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Behalf of the BSG Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. BSG Guidelines in Gastroenterology; 2005.
11. Robinson E, Mohilever J, Zidan J, et al. Colorectal cancer: incidence, delay in diagnosis and stage of disease. Eur J Cancer Clin Oncol 1986;22(2):157-61.
12. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guideline and rationale. Gastroenterology 1997;112(2):594-642.
13. Simmang CL, Senatore P, Lowry A, et al. Practice parameters for detection of colorectal neoplasms. The Standards Committee, the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Dis Colon Rectum 1999;42(9):1123-9.
14. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans affairs cooperative study group 380. N Engl J Med 2000;343(3):162-8.
15. Muris JW, Starmans R, Wolfs GG, et al. The diagnostic value of rectal examination. Fam Pract 1993;10(1):34-7.
16. Harris GJ, Simson JN. Causes of late diagnosis in cases of colorectal cancer seen in a district general hospital over a 2-year period. Ann R Coll Surg Engl 1998;80(4):246-48.
17. Sayer JM, Donnelly MT, McIntyre AS, et al. Barium enema or colonoscopy for the investigation of iron deficiency anaemia? J R Coll Physicians Lond 1999;33(6):543-8.
18. Nakama H, Zhang B, Fattah A, et al. Colorectal cancer in iron deficiency anemia with a positive result on immunochemical fecal occult blood. Int J Colorectal Dis 2000;15(5-6):271-74.
19. Holliday HW, Hardcastle JD. Delay in diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. Lancet 1979;1(8111):309-11.
20. Robinson E, Mohilever J, Zidan J, et al. Colorectal cancer: incidence, delay in diagnosis and stage of disease. Eur J Cancer Clin Oncol 1986;22(2):157-61.

# Uso de medicamentos para perda de peso e índice de massa corporal em universitários do Vale do Araguaia (MT/GO), Amazônia Legal\*

## *Use of weight loss drugs and body mass index among academicians from Vale do Araguaia (MT/GO), Legal Amazon*

Olegário R. Toledo<sup>1</sup>, Júlia A. M. de Castro<sup>2</sup>, Adenilda C. Honorio-França<sup>3</sup>, Eduardo L. França<sup>4</sup>, Carlos K. B. Ferrari<sup>5</sup>

\*Recebido do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS), Campus Universitário do Araguaia, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Pontal do Araguaia, MT, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A obesidade está associada a diversas doenças, como a hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, além do aumento do risco de neoplasias. No Brasil, o consumo de moderadores de apetite é um dos maiores do mundo. Deste modo, o objetivo deste estudo foi conhecer a prevalência de consumo de medicamentos para perda de peso e a prevalência de sobrepeso em população de estudantes universitários.

**MÉTODO:** Foram avaliados 487 alunos do *Campus* Universitário do Araguaia, UFMT. Foi realizada avaliação do índice de massa corpórea (IMC) e aplicação de questionário para avaliação dos medicamentos para perda de peso mais consumidos, tempo de consumo, ocorrência de efeitos adversos, acompanhamento médico e motivo para seu uso.

**RESULTADOS:** Dos entrevistados, 9% utilizaram medicamentos com intuito de emagrecer, dentre estes 47,7% estavam com

IMC normal e 88,6% eram mulheres. A prevalência de sobrepeso nos estudantes foi de 22,9% dentre os homens e 9,6% dentre as mulheres. Os fármacos mais utilizados foram a quitosana (13,1%), seguidos pela alcachofra (*Cynara scolymus* L.), chá verde (*Camelia sinensis*), femproporex e sibutramina, com 6,7% cada. A reação adversa mais citada foi boca seca (21,6%). Dentre os estudantes, 41% afirmaram ter obtido informações acerca do medicamento utilizado com um médico. Além do medicamento para emagrecer, 52,5% dos entrevistados afirmaram utilizar dieta de restrição alimentar, 30% fizeram dieta e exercícios físicos.

**CONCLUSÃO:** A maioria das mulheres que utilizaram medicamentos para perda de peso não precisavam fazê-lo.

**Descritores:** Amazônia Legal, Anorexígenos, Estudantes universitários, Imagem corporal, Obesidade, Vale do Araguaia.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Obesity associated with many diseases, such as arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular and cerebrovascular diseases, beyond the increased risk of neoplastic disorders. In Brazil, the consumption of anorexigen drugs is one of the most high in the world. Then, the objective of this work was to know the prevalence of overweight and use of weight loss drugs in a population of university students.

**METHOD:** 487 students from the "Instituto Universitário do Araguaia", Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) were analyzed. Beyond the body mass index (BMI), a questionnaire was used to evaluate the most consumed weight loss drugs, time of drug use, occurrence of adverse health effects, medical consulting, and declared motive for using those drugs.

**RESULTS:** Among the interviewed, 9.0% used drugs for weight loss, and between those 47.7% presented normal body mass index (BMI), and 88.6% were female. The prevalence of overweight was 22.9% for male and 9.6% for female students. The most used weight loss drugs were chitosan (13.1%), followed by alcachofra (*Cynara scolymus* L.), green tea (*Camelia sinensis*), fenproporex and sibutramine, with 6.7% each drug. The most frequent related adverse health effect was dry mouth (21.6%). Among the students, 41.0% declared had obtained drug information use with a medical doctor. Beyond use of weight loss drugs, 52.5% of the students declared use food restriction diets, and 30.0% were involved in both food restriction diets and practice of physical exercises.

1. Doutorando e Professor Assistente de Farmacoepidemiologia. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS), Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Pontal do Araguaia, MT, Brasil

2. Farmacêutica. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS), Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Pontal do Araguaia, MT, Brasil

3. Pós-Doutora, Professora Adjunta II de Ciências Biomédicas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS), Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Pontal do Araguaia, MT, Brasil

4. Pós-Doutor, Professor Adjunto de Ciências Biomédicas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS), Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Pontal do Araguaia, MT, Brasil

5. Professor Adjunto de Saúde Pública e Nutrição Humana. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS), Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Pontal do Araguaia, MT, Brasil

Apresentado em 22 de outubro de 2010

Aceito para publicação em 02 de dezembro de 2010

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Carlos K. B. Ferrari

Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS), Campus Universitário do Araguaia, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

Rod. MT 100, km 3,5

78698-000 Pontal do Araguaia, MT.

Fone: (66) 3402-1118; Fax: (66) 3402-1110

E-mail: ferrariphd@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

**CONCLUSION:** The majority of women had used weight loss drugs must not use it because of their normal body weight.

**Keywords:** Anorexigens, Araguaia valey, Body image, Legal Amazon, Obesity, University students.

## INTRODUÇÃO

A obesidade afeta 7% da população mundial, sendo considerada uma verdadeira epidemia e problema de saúde pública em todo o mundo<sup>1</sup>.

Muitos são os riscos associados ao sobrepeso e à obesidade, dentre eles pode-se citar a hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, doenças biliares, osteoartrite, apneia do sono e certos tipos de câncer, tais como do endométrio, mama, próstata e cólon<sup>1,2</sup>.

Quando o peso corporal está 20% acima do adequado, a mortalidade geral aumenta cerca de 20% em relação às pessoas com índice de massa corpórea (IMC) e porcentagem de gordura corporal adequados. Estes indivíduos apresentam mortalidade 10% maior por doenças cerebrovasculares e coronarianas 10% e 25% maiores, respectivamente. Ademais, a obesidade dobra o risco de diabetes e eleva em 40% o risco das doenças biliares<sup>2-4</sup>.

Em relação ao risco de câncer, acredita-se que mulheres com IMC maior que 35 kg/m<sup>2</sup> tenham 3,2 vezes mais possibilidade de falecer por câncer de cérvix e as mulheres com IMC maior que 40 kg/m<sup>2</sup> possuem risco 6,2 vezes maior de mortalidade por câncer de útero, além de risco 4,7 vezes maior de mortalidade por câncer renal e 2,7 vezes maior de óbito por câncer de pâncreas. Em homens com IMC maior que 35 kg/m<sup>2</sup> os riscos de mortalidade por cânceres hepático, pancreático e gastroesofágico aumentam 4,52, 2,6 e 1,9 vezes, respectivamente<sup>5</sup>.

Os riscos ocasionados pela obesidade devem-se não apenas ao excesso de peso, como também à distribuição da gordura corporal. Esta distribuição pode ser do tipo central, superior ou androide, no qual a gordura está concentrada ao nível do tronco, com deposição aumentada na região intra-abdominal visceral. Também pode ser do tipo periférico, inferior ou ginoide, em que há acúmulo da gordura nos quadris, nádegas e coxas, sendo o tipo preferencial de acumulação adiposa presente nas mulheres, ao passo que a distribuição do tipo central ocorre principalmente nos homens<sup>6</sup>. Esta distribuição central ou visceral da gordura está associada à hipertensão, dislipidemias, intolerância à glicose e à disfunção renal, além de outras comorbidades, formando, em conjunto, a síndrome metabólica<sup>7-9</sup>.

Um dos métodos antropométricos mais utilizados para quantificar o excesso de peso é o IMC, criado por Quetelet, que consiste na relação entre peso (em kg) dividido pela estatura (m<sup>2</sup>)<sup>2,10</sup>. A obesidade abdominal é avaliada antropometricamente por meio da circunferência ou perímetro da cintura. Valores iguais ou superiores a 80 cm para as mulheres e 94 cm para os homens indicam risco aumentado para doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos<sup>8-11</sup>.

Os fatores genéticos e ambientais estão intimamente relacionados à obesidade. Avalia-se que a herança genética seja responsável por 30% a 40% da distribuição da gordura corporal. A maior parcela restante tem sua distribuição relacionada ao metabolismo energético em repouso, ao metabolismo energético em atividade

(em exercício físico), ao comportamento dietético e preferências alimentares, à atividade da lipoproteína lipase e ao metabolismo lipolítico<sup>12</sup>. Dessa forma, viver em um ambiente em que existe fácil acesso a alimentos altamente calóricos, como refrigerantes e salgadinhos e sedentarismo, aliado à predisposição genética, favorece em muito a acumulação de gordura<sup>13</sup>. Estudo realizado com escolares de 42 cidades da Colômbia revelou que 15% das crianças apresentaram níveis alterados de lipídeos plasmáticos, 50% apresentaram hipertensão arterial e uma fração importante apresentou obesidade<sup>14</sup>.

O tratamento da obesidade tem como ponto principal a mudança no estilo de vida. Por isso, deve estar claro ao paciente que a perda de peso não é apenas uma medida estética e sim a diminuição da morbidade e mortalidade associadas à obesidade. É importante ressaltar que ao reduzir 5% a 10% de seu peso, estará diminuindo consideravelmente a pressão arterial, glicemia e valores séricos de lipídios<sup>15</sup>.

Mudanças de hábitos alimentares com restrições calóricas moderadas (de 500 a 1000 Kcal) e práticas de exercícios físicos são opções de medidas não farmacológicas no controle da obesidade. O tratamento nutricional recomendado tem como base um planejamento de reeducação alimentar. Sendo que o aumento da atividade física deve ser indicado de acordo com a aptidão física de cada indivíduo<sup>4,16</sup>.

As medidas cirúrgicas devem ser restritas a pessoas com obesidade grau III (IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>) e aos pacientes com obesidade grau II (IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>) associada à comorbidade. Com isso, a cirurgia pode ser realizada em pessoas que não conseguem manter redução de peso depois de apropriadas medidas não cirúrgicas<sup>17</sup>.

A terapia farmacológica da obesidade deve estar associada às mudanças no estilo de vida do indivíduo (melhoria da dieta, prática regular de atividade física e terapias cognitivo-afetivas e comportamentais), uma vez que, ao interromper o uso do medicamento para emagrecer, o indivíduo apresenta ganho de peso. Por isso mesmo, medicamentos para emagrecer não devem ser utilizados apenas por estética<sup>18</sup>.

Desse modo, a utilização de medicamentos para emagrecer está indicada para pacientes de ambos os sexos, com IMC igual ou maior a 30 kg/m<sup>2</sup> e que não obtiveram resultados na perda de peso com mudanças no estilo de vida. Os fármacos antiobesidade podem ser indicados também para pacientes de ambos os sexos que tenham IMC entre 27 e 30 kg/m<sup>2</sup>, e que possuam pelo menos uma comorbidade, ou seja, pacientes que apresentem doenças crônicas, tais como hipertensão arterial, gota, dislipidemia, DM2, artrite, câncer de próstata, útero, entre outras<sup>1,12</sup>.

Atualmente, os fármacos antiobesidade aprovados pela FDA são cloridrato de benzofetamina, tartarato de fendimetrazina, fentermina, cloridrato de dietilpropiona, mazindol, cloridrato de sibutramina e orlistat<sup>19</sup>. Além da sibutramina e do orlistat, aprovados pela FDA para tratamento da obesidade em longo prazo, o rimonabant tem sido utilizado recentemente<sup>20</sup>. No Brasil, os fármacos utilizados para emagrecer mais manipulados são femproporex, dietilpropiona e fluoxetina. Os medicamentos diuréticos, a gonadotrofina coriônica, anfetamina, dexanfetamina e tiroxina não são considerados apropriados para tratar a obesidade. Além disso, a acarbose e metformina parecem ser úteis apenas para o tratamento do obeso com diabetes. A fluoxetina e a sertralina podem



ser utilizadas apenas para o tratamento de obesos com síndromes depressivas<sup>16</sup>.

O Brasil é o país em que há o maior consumo de medicamentos para emagrecer, segundo a Comissão Internacional de Controle de Narcóticos (CICN), que alerta os governantes do país para uma medida eficaz na restrição da venda desse tipo de medicamento. De acordo com o relatório de 2007, no Brasil o consumo de moderadores de apetite é de 12,5 pessoas a cada mil habitantes, quase o triplo do consumido nos Estados Unidos, que é de 4,5 pessoas por mil habitantes<sup>21</sup>.

Acredita-se que boa parte dos medicamentos antiobesidade seja dispensada por farmácias de manipulação, cujas vantagens incluem o uso de fórmulas com componentes ativos não comercializados pela indústria farmacêutica; a associação de fármacos; a adaptação do medicamento de acordo com as necessidades do paciente; a personalização do medicamento e o exercício da atenção farmacêutica<sup>22</sup>. Deste modo, o objetivo deste estudo foi avaliar o consumo de medicamentos para emagrecer (e seus efeitos adversos) e a prática de outras formas de emagrecimento e sua possível relação com o IMC em uma população de estudantes universitários.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Júlio Müller da UFMT, (protocolo nº 353/CEP-HUJM/07), realizou-se este estudo epidemiológico descritivo, prospectivo e transversal, com amostragem não probabilística, que buscou informações sobre a utilização de medicamentos por estudantes universitários.

Foi aplicado um questionário aos estudantes matriculados no *Campus* Universitário do Araguaia, que concordaram em participar da pesquisa. Os alunos ausentes nas datas de aplicação do questionário foram excluídos. O IMC foi calculado de acordo com os valores de estatura e peso auto-relatados pelos entrevistados. O questionário, sem a identificação dos sujeitos da pesquisa, continha 12 variáveis, sendo a maioria composta de questões fechadas. O instrumento possuía perguntas sobre idade, sexo, peso e altura, além de questões relacionadas a medicamento utilizado

para emagrecer, motivo para usar anorexígenos e como obteve informações sobre o medicamento, dentre outras.

Evitar vieses na aferição dos dados é fundamental para a credibilidade dos resultados de uma investigação, portanto foram tomadas as precauções de elaboração de um questionário com linguagem simples para que fosse facilmente entendido pelos entrevistados, independente do seu nível de escolaridade. Preferência pelo maior número possível de perguntas fechadas, para que uma maior reprodutibilidade pudesse ser garantida. Exposição clara das variáveis aos entrevistados para que pudessem respondê-las com lucidez, evitando a indução da resposta por parte do entrevistador.

Os dados foram analisados pelos componentes do grupo com o auxílio do programa EPI-INFO<sup>®</sup> versão 6.04<sup>d</sup>, no ambiente DOS<sup>®</sup>. A probabilidade de  $p < 0,01$  e o intervalo de confiança de 95% foram considerados capazes de revelar as diferenças significativas entre os grupos. Foi aplicado o teste do Qui-quadrado para medir associações entre as variáveis, quando necessário.

## RESULTADOS

Dos 487 alunos entrevistados, 9% utilizaram medicamentos para emagrecer (Tabela 1). Em relação à tabela 1, pode-se observar que os alunos com idade entre 21 e 30 anos representam a maior parte da amostra que utilizou medicamentos para emagrecer, apesar de 32,4% dos entrevistados com sobrepeso possuírem mais de 30 anos *versus* 13,3% com faixa etária entre 21 e 30 anos.

A análise estatística da tabela 2 é bastante significativa. A razão de chances (Odds ratio) encontrada apresentou que a probabilidade de uma pessoa usar um emagrecedor dado ela ser do sexo feminino é 4,85 vezes maior do que se for um homem. O  $p$  valor  $< 1\%$  indica que os dados são estatisticamente significativos. A tabela 2 revelou que há uma frequência maior de utilização de emagrecedores pelas mulheres entrevistadas (88,6%) que pelos homens (11,4%). Neste estudo, o medicamento mais utilizado para emagrecer foi a quitosana (13,1%), seguido da alcachofra, chá verde, femproporex e sibutramina, cada um com 6,7% (Tabela 3).

Tabela 1 – Uso de medicamentos para perda de peso de acordo com a faixa etária

Faixa Etária (anos)	Medicamentos					
	Sim		Não		Total	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
17  - 20	10	22,7	181	40,9	191	39,2
21  - 30	21	47,7	204	46,0	225	46,2
Acima de 30	13	29,5	58	13,1	71	14,6
Total	44	9,0	443	91,0	487	100,0

Qui-quadrado = 10,81;  $p$ . valor  $< 0,01$

Tabela 2 – Frequência do uso de medicamentos para emagrecer de acordo com o sexo

Sexo	Uso de Medicamentos					
	Sim		Não		Total	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
Feminino	39	88,6	273	61,6	312	64,1
Masculino	5	11,4	170	38,4	175	35,9
Total	44	9,0	443	91,0	487	100,0

OR = 4,85; IC = 95%;  $1,77 < OR < 14,44$ ; Yates = 11,54;  $p$ . valor  $< 0,01$

Os efeitos adversos mais frequentes devido ao uso de medicamentos para emagrecer foram boca seca (21,6%), dor de cabeça, irritabilidade e taquicardia ambos com 15,7% e insônia (13,7%) (Tabela 4). Segundo a literatura, esses efeitos adversos são mais comumente encontrados ao utilizar medicamentos que estimulam o sistema nervoso central (SNC), tais como o femproporex, anfepramona e sibutramina. Desse modo, as pessoas que responderam não lembrar qual medicamento utilizaram, representaram grande porcentagem da amostra (30%), provavelmente devem ter usado algum estimulador do SNC. Com isso, pode ter havido um viés de memória no trabalho, que afetou os resultados da tabela 3, pois ao analisar os efeitos adversos mais citados verificou-se que 72,5% estão relacionados ao uso de simpatomiméticos. A maioria dos entrevistados utilizou medicamentos para emagrecer por estética (47,7%) e quem mais os utilizou foram pessoas com IMC normal (Tabela 5).

Um dado interessante encontrado na tabela 5 é um dos participantes com baixo peso utilizar medicamentos para emagrecer por estética enquanto que o entrevistado com obesidade Grau III, que realmente necessitaria de um tratamento farmacológico.

Tabela 3 – Frequência do uso dos medicamentos citados pelos universitários

Medicamentos	Frequência	Porcentagem
Quitosana	8	13,3
Alcachofra	4	6,7
Chá verde	4	6,7
Femproporex	4	6,7
Sibutramina	4	6,7
Anfepramona	3	5,0
Bio Redux <sup>o</sup>	2	3,3
Bromazepam	2	3,3
Herbalife <sup>o</sup>	2	3,3
Não lembra	18	30,0
Outros *	9	15,0
Total	60	100,0

\*Outros medicamentos ou suplementos

Tabela 4 – Efeitos adversos mais relatados pelos universitários

Efeitos Adversos	Frequência	Porcentagem
Boca seca	11	21,6
Dor de cabeça	8	15,7
Irritabilidade	8	15,7
Taquicardia	8	15,7
Insônia	7	13,7

Tabela 5 – Frequência do motivo de utilizar medicamentos para emagrecer em relação ao índice de massa corpórea dos universitários.

Motivos	Estética		Sobrepeso		Obesidade
	Freq. %	Freq. %	Freq. %	Freq. %	Freq. %
IMC					
Baixo peso	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)
Normal	14 (66,7)	7 (35,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (47,7)
Sobrepeso	6 (28,6)	12 (60,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	19 (43,2)
Obeso grau I	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (4,5)
Obeso grau II	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (2,3)
Total	21 (47,7)	20 (45,5)	3 (6,8)	3 (6,8)	44 (100,0)

$\chi^2 = 27,3$ ; p. valor < 0,01

Tabela 6 – Medidas não farmacológicas adotadas para perda de peso nos universitários.

Medidas	Frequência	Porcentagem
Dieta alimentar	21	47,73
Dieta e prática de exercícios	12	27,27
Prática de exercícios físicos	7	15,91
Nenhuma	4	9,09
Total	44	100,0

co, nunca utilizou este tipo de medicamento. A análise estatística demonstra que os dados estão dentro da margem de erro de 1% adotada para este estudo (p = valor < 0,01).

Sobre adotar outra medida para perder peso (Tabela 6), além do medicamento, 47,73% dos entrevistados afirmaram fazer só dieta alimentar, 27,27% dieta alimentar e prática de exercício físico e 15,5% apenas exercício físico, resultando em 90,5% de pesquisados que utilizam mudanças no estilo de vida e anorexígenos.

## DISCUSSÃO

Em estudo na cidade de Florianópolis (SC), com 478 alunos de uma escola pública, sobre a prevalência e fatores de riscos relacionados ao abuso de drogas, o uso frequente de medicamentos anorexígenos derivados de anfetamina foi encontrado em 2,3% da amostra, enquanto que 8,4% fizeram o uso deste tipo de medicação pelo menos uma vez na vida<sup>23</sup>. No presente estudo, 9% fizeram uso de medicamentos para emagrecer, sendo a maioria com idade menor que 30 anos.

Em estudo sobre imagem corporal, práticas dietéticas e crenças alimentares em adolescentes e mulheres adultas, foi observado que 65% das mulheres adultas que se sentiam gordas ou muito gordas utilizaram algum tipo de anorexígeno *versus* 35% das adolescentes<sup>24</sup>. Em outra investigação, em Porto Alegre (RS), Brasil, sobre o uso de quitosana ou sene por mulheres adultas, observou-se que a maioria das mulheres que utilizavam estes fármacos se encontrava na faixa etária de 37 a 49 anos. No mesmo estudo, o motivo principal para o uso destes produtos para emagrecer foi falta de tempo para manter uma dieta alimentar balanceada e praticar exercícios físicos<sup>25</sup>.

Uma das razões para o uso de anorexígenos entre os jovens adultos está relacionada a uma visão distorcida do próprio corpo, em que o indivíduo acredita que sua silueta corporal não se enquadra nos padrões de beleza atuais. Neste sentido, pesquisadores vêm discutindo o papel dos dois exemplos clássicos descritos na literatura.

tura: a boneca *barbie*, com medidas corporais de modelo, irreais para a maioria das mulheres; e o *batman*, detentor de incrível porte físico e muscular<sup>26</sup>.

Outra razão possível para o uso de medicamentos para emagrecer está associada à pretensa falta de tempo disponível para praticar alguma atividade física e/ou ter uma alimentação adequada. Também pode haver maior facilidade para os estudantes com maioridade em adquirir estes medicamentos já que não necessitam da autorização dos pais.

Os anfetamínicos mais utilizados por jovens do ensino fundamental e médio estão a anfepramona (0,4%) e o femproporex (0,3%)<sup>31</sup>. Neste estudo os medicamentos mais utilizados para emagrecer foram a quitosana, seguida da alcachofra, chá verde, femproporex e sibutramina. Possivelmente, a quitosana tenha sido a mais utilizada pela facilidade de acesso por ser um produto de venda livre. Enquanto que os medicamentos femproporex, sibutramina, anfepramona e bromazepam necessitam de receita médica especial para serem adquiridos. Cabe ressaltar que o bromazepam não está indicado para o tratamento de perda de peso, sendo primordialmente utilizado como ansiolítico, cuja anorexia corresponde a um de seus efeitos adversos.

De acordo com estudo duplamente encoberto, aleatório, sobre o efeito da quitosana na perda de peso em 250 adultos com sobrepeso e obesidade<sup>32</sup>, a quitosana só causaria perda de peso quando associada à dieta hipocalórica. Ademais, sendo o mecanismo de ação deste fármaco a redução da absorção intestinal de parte da gordura ingerida na dieta, o fato de não ter sido notado presença de gordura nas fezes dos indivíduos avaliados sugere a falta de sua eficácia<sup>32</sup>.

Neste estudo, a maioria dos entrevistados utilizou medicamentos para emagrecer por motivos estéticos, sendo que mais fez uso destes fármacos foram pessoas com IMC normal.

Estudo sobre os aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade, estes resultados podem ser vinculados à cultura ocidental na qual existe uma preocupação excessiva na boa forma e imagem corporal<sup>33</sup>. Isso pode contribuir para que pessoas com IMC normal às vezes tenham distorções em sua imagem corporal e se sintam com peso acima do ideal, buscando, conseqüentemente, auxílio para perda de peso nos medicamentos para emagrecer.

Estudando a autopercepção da imagem corporal em 193 estudantes universitárias de nutrição da cidade do Rio de Janeiro, autores reportaram que a maioria das alunas (82,9%) que tinham autopercepção da imagem corporal negativa, isto é moderada ou gravemente distorcida, possuía IMC normal<sup>34</sup>.

Do total de indivíduos que utilizaram fármacos para emagrecer neste estudo, 48,87% o fizeram mesmo apresentando IMC adequado ou inferior ao normal, sendo a estética a principal motivação. A maior porcentagem de uso de medicamentos para emagrecer por pessoas eutróficas devido à estética, talvez ocorra por falta de esclarecimento e consciência dos malefícios provocados por este consumo indiscriminado e uma preocupação excessiva com a imagem corporal. Portanto, é importante ressaltar que os medicamentos utilizados com intuito de emagrecer devem ser prescritos pelo médico que também utilizará estratégias não farmacológicas na terapia do paciente.

Num estudo em Porto Alegre<sup>31</sup>, Brasil, 80% dos entrevistados utilizaram a dieta e/ou a prática de atividades físicas associado

ao tratamento farmacológico, sendo que, 40% associavam dieta mais exercícios físicos, 25% somente a dieta alimentar e 15% apenas praticavam exercícios físicos.

Contrariando os resultados referidos, no presente estudo 47,73% fizeram apenas dieta alimentar, 27,27% associou dieta alimentar e exercício físico e 15,5% realizavam somente o exercício físico. Considerando esses resultados, verifica-se que a maior parte dos entrevistados não estava realmente consciente sobre as medidas mais apropriadas para perder peso. A combinação exercícios físicos e restrição calórica é um dos principais focos no tratamento da obesidade<sup>2,4,6,12</sup>.

Estudando o uso de medicamentos para emagrecer por jovens adultos nos Estados Unidos, foi reportado o uso destes fármacos por 4,6 milhões de pessoas, sendo a prevalência 4,4 vezes maior em mulheres que nos homens (4% versus 0,9%). Além disso, 25% dos usuários de medicamentos para emagrecer estavam com IMC adequado<sup>27</sup>. Esses dados são semelhantes aos encontrados em estudo realizado em Assis (SP), no qual o uso de anfetamínicos por estudantes de escolas públicas e particulares foi maior no sexo feminino (3,5%) que no masculino (1,8%)<sup>28</sup>.

Em estudo sobre percepção de tamanho e forma corporais em 150 mulheres foi verificado que em 66,7% das entrevistadas eutróficas e em 53,3% das que tinham sobrepeso, quando questionadas sobre a silhueta de homem e mulher de tamanho normal, escolheram a silhueta 1 e 2 para homens, que correspondem a tamanho e forma corporal representativos de baixo peso. Enquanto que 86,7% das pesquisadas com IMC normal e 93,3% com sobrepeso também optaram pelas silhuetas 1 e 2 como a correta para mulheres de peso normal<sup>29</sup>. Dessa forma, pode-se notar que houve maior porcentagem de escolha de baixo peso para silhueta das mulheres, sugerindo uma diferença entre o tamanho e forma corporal normal para homens e mulheres, caracterizando que para as mulheres a exigência de corpos magros, como sinônimo de normalidade, parece ser maior do que para os homens.

Em outro estudo sobre percepção e satisfação corporal em adolescentes, 43,6% das adolescentes com IMC normal se identificaram com algum excesso de peso, enquanto que das com sobrepeso, 47,6% se viam como obesas. Com relação aos meninos, 19,2% dos eutróficos se consideraram com sobrepeso, 26,3% com sobrepeso se achavam eutróficos e 42,8% que apresentavam obesidade se identificaram como com sobrepeso<sup>30</sup>.

Os resultados da tabela 2 e os dados dos estudos referidos comprovam que as mulheres são maiores consumidoras de anorexígenos por causa de sua suscetibilidade à propaganda e à imposição da sociedade de consumo para terem corpos magros e incompatíveis com a normalidade.

## CONCLUSÃO

Parte dos alunos que utilizaram medicamentos para emagrecer, fez uso por motivos estéticos e são pessoas que apresentaram IMC normal, especialmente as mulheres (88,6%) que não estão indicadas a utilizar este tipo de medicação. É fundamental que os profissionais de saúde estejam alerta em relação às reais necessidades dos pacientes, bem como aos riscos inerentes ao uso indiscriminado de medicamentos para perda de peso.

## REFERÊNCIAS

1. Sosa RAB. ¿Cuál es el papel actual del tratamiento farmacológico de la obesidad en personas adultas? *Rev Endocrinol Nutr* 2004;12(Suppl 3):S130-5.
2. Hernán-Daza CH. La obesidad: un desorden metabólico de alto riesgo para la salud. *Colomb Med* 2002;33(1):72-80.
3. Francisci RPP, Pereira LO, Freitas CS, et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rev Nutr* 2000;13(1):17-28.
4. Ferrari CKB. Metabolic syndrome and obesity: epidemiology and prevention by physical activity and exercise. *J Exerc Sci Fitness* 2008;6(1):87-96.
5. Chen-Ku CH, Sandí-Bogantes MG. Actualización en obesidad. *Acta Med Costar* 2004;46(Suppl 1):7-14.
6. Mancini MC. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45(6):584-608.
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23(5):469-80.
8. Ferrari CKB. Atualização: fisiopatologia e clínica da síndrome metabólica. *Arq Cat Med* 2007;36(4):90-5.
9. Ferrari CK. Functional foods and physical activities in health promotion of aging people. *Maturitas*, 2007;58(4):327-39.
10. Rosendo AB, Steffi G de S, Bolan R da S, Silveira L. et al. Avaliação da eficiência do grupo de apoio a pacientes obesos em Tubarão, SC. *Arq Cat Med* 2005;34(4):28-34.
11. López-Valcárcel BG. La obesidad como problema de salud y como negocio. *Gestión Clin Sanit* 2005;7:83-7.
12. Bouchard C. Physical activity and obesity. In: Champaign IL, (editor). *Human kinetics*; 2000.
13. Jimenez-Cruz A, Bacardi-Gascón M, Jones EG. Consumption of fruits, vegetables, soft drinks, and high-fat containing snacks among Mexican children on Mexico-US border. *Arch Med Res* 2002;33:74-80.
14. Gracia B, Plata C de, Pradilla A, et al. Factores de riesgo para enfermedades de mayor prevalencia en el Valle de la Cauca útiles para el desarrollo de estrategias de prevención. *Colomb Med* 2003;34(1):47-55.
15. Nonino-Borges CB, Borges RM, Santos JE. Tratamento clínico da obesidade. *Medicina* 2006;39(2):246-52.
16. Coutinho WF, Cabral MD. A farmacoterapia da obesidade nos consensos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44(1):91-4.
17. Wannmacher L. Obesidade: evidências e fantasias. Brasília, Ministério da Saúde. Série: Uso racional de medicamentos: temas relacionados, v.1(n. 3): 1-6, 2004. Disponível em URL: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE\\_URM\\_OBS\\_0204.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_OBS_0204.pdf) [22/10/2010].
18. Fortes RC, Guimarães NG, Haack A, et al. Orlistat e sibutramina: bons coadjuvantes para perda e manutenção de peso? *Rev Bras Nutr Clin* 2006;21(3):244-51.
19. Oh S, Kim KS, Chung YS, et al. Anti-obesity agents: a focused review on the structural classification of therapeutic entities. *Curr Top Med Chem* 2009;9(6):466-81.
20. Bray GA, Ryan DH. Drug treatment of the overweight patient. *Gastroenterology* 2007;132(6):2239-52.
21. Carroll S, Borkoles, E, Polman R. Short-term effects of a non-dieting lifestyle intervention program on weight management, fitness, metabolic risk, and psychological well-being in obese premenopausal females with the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32(1):125-42.
22. Tokarski E. Farmácia magistral. Tanta credibilidade, tanto crescimento, qual o segredo? *Pharm Bras* 2002;32(3):5-9.
23. Baus J, Kupeck E, Pires M. Prevalência e fatores de risco relacionados ao uso de drogas entre escolares. *Rev Saude Pública* 2002;36(1):40-6.
24. Cicco MF, Santos NO, Silva MM, et al. Imagem corporal, práticas de dietas e crenças alimentares em adolescentes e adultas. *Psicol Hosp*, 2006;4(1). Disponível em URL: <http://pepsic.bvs-psi.org.br/pdf/ph/v4n1/v4n1a02.pdf> [22/10/2010].
25. Gerlack LF, Morrone FB. Perfil de utilização de composto emagrecedor em farmácia de manipulação de Porto Alegre. *Pharm Bras* 2006;54(1):21-4.
26. Dempsey C. Steroids: the media effect and high school athletes. *New Engl Law Rev* 2006;40(3):731-4.
27. Khan LK, Serdula MK, Bowman BA, et al. Use of prescription weight loss pills among U.S. Adults in 1996-1998. *Ann Intern Med* 2001;134(4):282-6.
28. Guimarães JL, Godinho PH, Cruz R, et al. Consumo de drogas psicoativas por adolescentes escolares de Assis, SP. *Rev Saude Pública* 2004;38(1):130-2.
29. Almeida GAN de, Santos JE dos, Pasian SR, et al. Percepção de tamanho e forma corporal de mulheres: estudo exploratório. *Psicol Estud* 2005;10(1):27-35.
30. Branco LM, Hilário MOE, Cintra I de P. Percepção e satisfação corporal em adolescentes e a relação com seu estado nutricional. *Rev Psiquiatr Clin* 2006;33(6):292-6.
31. Dal Pizzol TS, Branco MMN, Carvalho RMA de, et al. Uso não-médico de medicamentos psicoativos entre escolares do ensino fundamental e médio no Sul do Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006;22(1):109-15.
32. Mhurchu CN, Proppitt SD, McGill AT, et al. The effect of the dietary supplement, Chitosan, on body weight: a randomised controlled trial in 250 overweight and obese adults. *Int J Obesity* 2004;28(9):1149-56.
33. Vasques F, Martins FC, Azevedo AP. Aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade. *Rev Psiquiatr Clin* 2004;31(4):195-8.
34. Bosi MLM, Luiz RR, Morgado CMC, et al. Autopercepção da imagem corporal entre estudantes de nutrição: um estudo no município do Rio de Janeiro. *J Brasil Psiquiatr* 2006;55(2):108-13.



# Perfil epidemiológico da hipertensão arterial sistêmica em pacientes atendidos em hospital público\*

## *Epidemiological profile of arterial hypertension in patients treated in public hospital*

Kelly Cristina Borges Tacon<sup>1</sup>, Hugo Campos Oliveira Santos<sup>2</sup>, Eduardo Camelo Castro<sup>3</sup>

\*Recebido Hospital de Urgências de Goiânia. Goiânia, GO.

• Este artigo é parte de especialização de Kelly Cristina Borges Tacon Universidade Estadual de Goiás (UEG).

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a doença mais comum na população brasileira e constitui sérios riscos de doenças cardiovasculares. Estima-se que aproximadamente 30 milhões de brasileiros são atingidos pela doença. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico da HAS em pacientes atendidos em um hospital público, bem como identificar os fatores de riscos mais frequentes nesses pacientes.

**MÉTODO:** Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, através da análise de prontuários de pacientes atendidos no período de maio a julho de 2010 no Ambulatório de Cardiologia no Hospital de Urgências de Goiânia (HUGO). Foi utilizada média e desvio-padrão para planificação dos dados e posteriormente foram tratados estatisticamente utilizando os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher, a ANOVA e o teste de Kruskal-Wallis para análise dos grupos.

**RESULTADOS:** Foram analisados 103 prontuários de pacientes com média de idade de 59,41 ± 14,12 anos, sendo 52% sexo feminino. Os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV) foram sedentarismo 27%, história

de DCV na família 20%, idade acima de 60 anos 16% e obesidade (41,1%), índice de massa corpórea de 27-29, porém não houve diferença significativa entre os fatores de risco. Porém quando se avaliou a variável trabalho entre o estágio 3 de HAS e os normotensos houve diferença significativa ( $p < 0,004$ ), onde se percebe que a maioria se encontra em idade produtiva e não trabalha.

**CONCLUSÃO:** Modificar os fatores de risco é essencial a esses pacientes, visto que a HAS ainda representa um grave fator de risco para DCV.

**Descritores:** Epidemiologia, Fatores de risco, Hipertensão, Prevalência.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Systemic hypertension (SH) is the most common disease in our population and constitutes a serious risk of cardiovascular disease. It is estimated that approximately 30 million Brazilians are afflicted by the disease. The aim of this study was to analyze the epidemiology of SH in patients from a public hospital and identify risk factors more frequent in these patients.

**METHOD:** This is a descriptive retrospective study, by analyzing medical records of patients treated between May to July 2010 the Cardiology Outpatient Clinic at HUGO Hospital in Goiânia. We used mean and standard deviation of data for planning and subsequently were treated statistically using the Chi-square and Fisher Exact tests, ANOVA and Kruskal-Wallis test for analysis of the groups.

**RESULTS:** We analyzed medical records of 103 patients with mean age 59.41 ± 14.12 years, 52% female. The main risk factors for cardiovascular disease were 27% sedentary lifestyle, family history of cardiovascular disease (CVD) at 20%, age above 60 years 16% and obesity (41.1%). Body mass index 27-29, but no difference significant between the risk factors. But when we evaluate the work variable between stage 3 hypertension and normotensive significant difference ( $p < 0.004$ ), where we can see that most are in their productive years and does not work.

**CONCLUSION:** Modifying risk factors is essential in these patients, whereas hypertension still represents a serious risk factor for CVD.

**Keywords:** Epidemiology, Hypertension, Prevalence, Risk factors.

1. Especialista em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória da Universidade Estadual de Goiânia (UEG); Mestranda em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás (UFG). Goiânia, GO, Brasil

2. Especialista em Controle de Qualidade de Medicamento da Universidade Federal de Goiânia; Especialista em Tecnologia Industrial Farmacêutica (UFRJ). Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFG). Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO, Brasil.

3. Médico Ginecologista e Obstetra. Professor de Ginecologia e Obstetrícia do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Professor do Curso de Pós Graduação em Reprodução Humana da PUC-GO. Goiânia, GO, Brasil.

Apresentado em 03 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 16 de novembro de 2010

Fontes de fomento: nenhuma

Endereço para correspondência

Kelly Cristina Borges Tacon

Rua 208 A, nº115/102 B – Vila Nova

74635-050 Goiânia, GO.

Fone: (62) 8197-1091

E-mail: kellytaconn@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## INTRODUÇÃO

Nas décadas de 1960 e 1970, três fatores de risco eram considerados determinantes para a ocorrência da doença arterial coronariana (DAC): a hipercolesterolemia (gorduras saturadas), o fumo e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). No Brasil, a mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) mantiveram relativamente estável em valores elevados em 1970 e foi declinante no período mais recente<sup>1</sup>. Na década de 1980 a hipercolesterolemia perdeu espaço, sendo substituída por baixos níveis de HDL, elevados níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicérides (TG), obesidade central e resistência à insulina<sup>2</sup>.

Estima-se que, em todo o mundo, 7,1 milhões de pessoas morram anualmente por causa de pressão sanguínea elevada e que 4,5% da carga de doença no mundo sejam causadas pela HAS<sup>3</sup>. No Brasil, 32,6% dos óbitos com causa confirmada estão relacionados às DCV<sup>4</sup>, sendo que em 2007, ocorreram 308.466 óbitos por doenças do aparelho circulatório<sup>5</sup>.

A DCV é uma doença multifatorial e poligênica que resulta de causas ambientais como excesso de peso, obesidade, tabagismo, sedentarismo, estresse; doenças crônicas associadas (hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemias, doenças inflamatórias/autoimunes, doenças renais e pancreatite); infecção do vírus da imunodeficiência humana (HIV); doenças hereditárias como dislipidemias (hipercolesterolemia familiar, hiperlipidêmica combinada, hipertrigliceridemia familiar); fatores genéticos e doenças hereditárias raras como as do metabolismo<sup>6,7</sup>.

Dentro da escala de estratificação de riscos para coronariopatias a hipertensão tem como critério definido quando a pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg ou diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, confirmadas por mensurações feitas em duas ocasiões diferentes, ou sob medicação anti-hipertensiva<sup>8</sup>.

O presente estudo se justifica em conhecer o perfil epidemiológico da HAS tendo em vista o planejamento de ações em saúde preventivas, terapêuticas e assistenciais melhorando a qualidade de vida dessa população.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Hospital de Urgências de Goiânia (HUGO), protocolo número 029/2009, realizou-se este estudo retrospectivo, descritivo de análise de prontuários de pacientes com HAS atendidos no período de maio a julho de 2010 no Ambulatório de Cardiologia do HUGO. O HUGO é regulamentado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), integra a relação dos serviços públicos do estado de Goiás com características de atendimento terciário à saúde e recebe no que se refere aos cuidados em HAS e outras doenças cardiovasculares, pacientes de todo o estado e de regiões circunvizinhas.

Os critérios de inclusão foram apresentar diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica em qualquer estágio; pacientes de ambos os sexos e sem limite de idade; ter passado, por pelo menos, uma consulta no ambulatório de Cardiologia no ano de 2010. Os critérios de exclusão definidos foram prontuários incompletos, com mais de três variáveis ausentes; prontuários de pacientes com diagnóstico a esclarecer.

A seleção dos prontuários foi realizada através de consultas realizadas

por agendamento dos pacientes para o ambulatório de Cardiologia, sendo incluídos, 103 prontuários selecionados por conveniência.

O instrumento de pesquisa foi um questionário estruturado com dados sobre o perfil sócio-demográfico, presença e classificação da HAS, fatores de risco associados, antecedentes familiares e hábitos de vida desse paciente. Foram considerados hipertensos adultos acima de 18 anos com diagnóstico de HAS em tratamento. Para a análise realizada foram considerados dados da história clínica contida no prontuário.

Os resultados foram submetidos tabulados no *software Microsoft Office Excel* em média e desvio-padrão. Posteriormente foram tratados com análise estatística pelo programa GraphPad InStat 3.0. Os testes do Qui-quadrado e o Exato de Fisher foram empregados na comparação de proporções, conforme o número de casos. Para as variáveis quantitativas, utilizaram-se a Análise de Variância (ANOVA) *one-way*, seguida pelo pós-teste de Tukey, e o de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn. Considerou-se um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

No presente estudo a média de idade variou entre 18 e 100 ( $59,41 \pm 14,12$ ) anos, sendo que os pacientes do sexo feminino apresentavam média de idade de  $58,83 \pm 11,58$  anos e o sexo masculino de  $60,12 \pm 16,43$  anos, onde não foi observada diferença significativa. Os fatores de risco encontrados foram sedentarismo (27%), história de DCV na família (20%), idade acima de 60 anos (16%), dislipidemia (11%), diabetes *mellitus* (9%), tabagista (8%), etilista (7%), estresse (2%) (Gráfico 1).

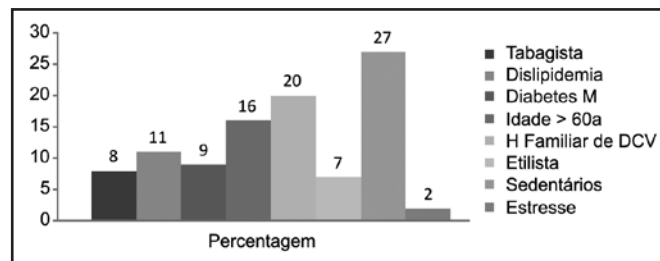


Gráfico 1 - Distribuição, por fatores de risco, dos pacientes com hipertensão arterial sistêmica

DCV = doenças cardiovasculares

A tabela 1 mostra as características clínicas e os fatores de risco de DCV de acordo com a estratificação para classificar a HAS<sup>9</sup>. Quando se comparam essas características, observou-se que houve diferença significativa tanto na PAS quanto na PAD ( $p < 0,0001$ ), sendo que a média pressórica geral da população estudada foi de PAS  $\leq 152$  mmHg e PAD  $\leq 92$  mmHg, o que se pode considerar como hipertensão, pois estão fora do limite de normalidade da classificação da pressão arterial pela VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão<sup>10</sup>.

Quando se analisou a variável trabalho observou-se que os pacientes considerados normotensos apresentaram maior prevalência 45% ( $p < 0,004$ ), enquanto nos outros três estágios, verificou-se prevalência de 26% estágio 1, 19% estágio 2 e 10% estágio 3. A PAS apresentou-se em níveis mais elevados nos indivíduos estágio 3 de HAS ( $p < 0,001$ ).

Tabela 1 – Características clínicas e fatores de risco associados a DCV estratificados pela classificação da hipertensão (SBC, 2007)

Variáveis	Características da Amostra								Valor de p
	Normotensos		Estágio 1		Estágio 2		Estágio 3		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Nº de Pacientes	46	45	31	30	18	17	8	8	NS
Sexo									
Feminino	20	37	17	32	12	22	5	9	NS
Masculino	26	53	14	29	6	12	3	6	
Idade (anos)									
18 - 39	6	86	0	0	1	14	0	0	NS
40 - 59	22	49	11	24	7	16	5	11	
> 60	18	35	20	39	10	20	3	6	
Média da PA*									
PAS	114 ± 13,67		143 ± 12,41		164 ± 4,78		188 ± 30,59		*0,0001
PAD	73 ± 9,62		86 ± 0,18		96 ± 10,34		116 ± 26,15		*0,0001
IMC*	27/4,87		29/5,46		28/5,75		28/5,27		NS
Trabalham									
Sim	18	44	15	36	6	15	2	5	*0,004
Não	28	45	16	26	12	19	6	10	
Prática de atividade física									
Sim	8	73	1	9	21		0	0	NS
Não	38	41	30	33	16	17	8	9	
Etilistas									
Sim	10	34	7	30	5	22	1	4	NS
Ex e não etilista	36	45	24	30	13	16	7	9	
Tabagistas									
Sim	10	40	9	36	2	8	4	16	NS
Ex e não tabagista	36	46	22	28	16	21	4	5	
História de DCV na família									
Sim	31	48	19	29	8	12	7	11	NS
Não	15	39	12	32	10	26	1	3	
Estresse									
Sim	3	38	3	38	1	12	1	12	NS
Não	43	45	28	30	17	18	7	7	

\* Valores expressos em média e desvio-padrão; PA = pressão arterial; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; IMC = índice de massa corpórea; DCV = doenças cardiovasculares; NS = Não significativo

\*Teste de Tukey-Kramer, ( $p < 0,05$ ) considerado significativo.

No estudo em questão quando se avaliou a história familiar como fator de risco de DCV, foram encontrados 68 (52%) relataram possuir parentes com algum tipo de cardiopatia, 16 (12%) diabetes *mellitus*, 11 (8%) chagas e 36 (28%) outras doenças. Foram considerados para essa análise parentesco até 2º grau (Gráfico 2).

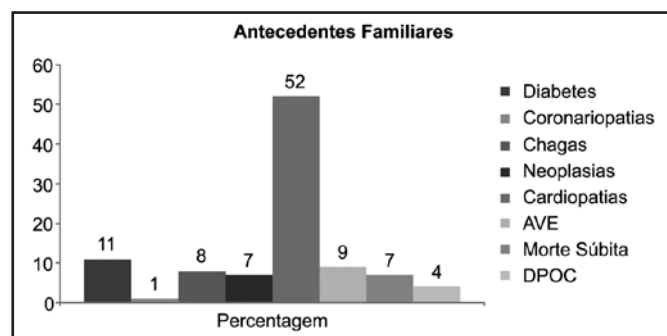


Gráfico 2 - Distribuição por doenças observadas na família  
AVE = acidente vascular encefálico; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica

## DISCUSSÃO

A prevalência foi no sexo feminino (52%) em relação ao sexo masculino (48) no presente estudo. A prevalência global de HAS entre homens e mulheres é semelhante, embora seja mais elevada nos homens até 50 anos, invertendo-se a partir da quinta década<sup>11</sup>. Segundo os critérios referidos pela V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>9</sup>, de classificação da pressão arterial, observou-se que 45% dos pacientes normotensos, 30% estavam em estágio 1, 17% em estágio 2 e 8% em estágio 3 de hipertensão. O número de prontuários foi decrescente de acordo com a gravidade da HAS, ou seja, quanto mais grave o estágio de HAS menor o número de pacientes. Notou-se que os pacientes estratificados em estágio 1 e 2 apresentavam idade (>60 anos) enquanto os pacientes do estágio 3 e considerados normotensos apresentavam (40-59 anos). Isso fez pensar que por se tratarem de hipertensos e com fatores de risco associados em sua maioria obesos, sedentários e com história de DCV na família correm sério risco de eventos cardiovasculares.

Estudos demonstram que existe relação direta e linear da PA com a idade, sendo a prevalência de HAS superior a 60% acima de 65 anos<sup>11</sup>. No presente estudo a média de idade variou entre 18 e 100 anos (59,41 ± 14,12), onde não foi observada diferença significativa<sup>12</sup>.

Estes dados se correlacionam com outros estudos realizados, onde autores observaram que indivíduos do sexo masculino parecem estar sujeitos a um risco substancialmente mais elevado que as mulheres, porém esta diferença tende a diminuir com a chegada da menopausa<sup>13</sup>. No presente estudo a média de idade encontrada foi entre 57 e 66 anos, evidenciando, muitas vezes, uma fase pós-menopausa.

Os principais fatores de risco encontrados são o sedentarismo (27%), história de DCV na família (20%) e idade acima de 60 anos (16%). Tal achado reflete nos estudos através de inquérito realizado em 2004, para a avaliação dos resultados da estratégia em Goiânia sobre os fatores de risco cardiovascular, onde se encontrou uma tendência de aumento do sedentarismo<sup>14</sup>.

A média total dos fatores de risco encontrados foi de 2,32 ± 1,37, sendo 70 normotensos (2,34 ± 1,41), 44 hipertensos estágio 1 (2,52 ± 1,23), 30 hipertensos estágio 2 (2,06 ± 1,21) e 14 hipertensos estágio 3 (3 ± 1,69).

Considerando que a média geral de fatores de risco associados entre os pacientes n= 103 foi de (2,32 ± 1,37), pode-se observar que representaria fator de risco baixo para os pacientes normotensos, risco médio para hipertensos estágio 1 e 2 e risco muito alto para pacientes hipertensos estágio 3 de HAS<sup>9</sup>.

Dos 40,1% avaliados que continham a variável índice de massa corpórea (IMC) o menor foi dos pacientes considerados normotensos por essa pesquisa, porém já são considerados com sobrepeso. Estudo demonstra que o sedentarismo também constitui importante fator de risco, estima-se que sua prevalência seja de até 56% nas mulheres e 37% nos homens, na população urbana brasileira<sup>15</sup>. O mesmo foi encontrado no presente estudo onde houve um índice mais elevado de mulheres sedentárias (91%) em relação aos homens (86%).

A relação entre obesidade e hipertensão arterial também foi confirmada por outros estudos<sup>16,17</sup>. A obesidade é reconhecida como um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento da hipertensão arterial<sup>18</sup>.

Estilo de vida sedentário e inatividade física predis põem indivíduos a mais de 25 diferentes tipos de doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares e diabete *mellitus* tipo 2<sup>19</sup>. No presente estudo foi observada a presença de diabete *mellitus* correspondente a 9% das doenças associadas.

A associação de hipertensão com história familiar de doenças cardiovasculares nesses pacientes foi compatível com estudos relatados<sup>16</sup>.

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, observou-se que a hipertensão arterial se manifesta comumente na terceira idade, porém se torna cada vez mais comum em jovens portadores de doenças coronarianas por se enquadrar em vários fatores de risco, principalmente excesso de peso e sedentarismo. Em relação à HAS, é, sem dúvida, o principal fator de risco modificável para DCV. Seu adequado controle, através de ações efetivas no âmbito da atenção primária, deve ser uma prioridade dos sistemas de saúde, a fim de se reduzir a prevalência desta doença.

## REFERÊNCIAS

1. Mansur AP, Favarato D, Souza MF, et al. Trends in death from circulatory diseases in Brazil between 1979 and 1996. *Arq Bras Cardiol* 2002;76(6):497-510.
2. Achutti AC, Ladeia AM, Guimarães AC, et al. Epidemiologia das Ateroscleroses Coronária (DAC) e Cerebrovascular (AVC) in Aterosclerose: Programa de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Cardiologia: Módulo 2 2002;1(1) 1ª ed. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2002.
3. Whitworth JA. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983-92.
4. Almeida FF, Barreto SM, Couto BR, et al. Predictive factors of in-hospital mortality and of severe perioperative complications in myocardial revascularization surgery. *Arq Bras Cardiol* 2003;80(1):41-50.
5. Malta DC, Moura L, Souza FM, et al. Doenças crônicas não transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006. In: Saúde Brasil 2008 Ministério da Saúde, Brasília; 2009. p. 337-62.
6. Genest J, Mcpherson R, Frohlich J, et al. International Agency of Research in Cancer (IARC). Environmental Carcinogens methods of analysis and exposure measurement. Passive Smoking. Scientific Publications 1987;9(31).
7. Collins GS, Altman DG. An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study. *BMJ* 2009;339:b2584
8. American College of Sports Medicine. Diretrizes da ACSM para testes de esforço e sua prescrição. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens* 2007;89(3):24-79.
10. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Conceituação, epidemiologia e prevenção primária. *Rev Bras Hipertens* 2010;17(1):7-10.
11. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JF, et al. Prevalence and socio-demographic factors in a hypertensive population in São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. *Arq Bras Card* 2008;91(1):29-35.
12. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens* 2001;8(4):383-92
13. Pollock ML, Wilmore JH. Exercícios na saúde e na doença – avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1993. p. 39-42.
14. Carnellosso MLC. Iniciativa Carment: resultados e tendências das prevalências dos fatores de risco cardiovasculares [tese]. Goiânia (GO): Programa Multiinstitucional de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Convênio Centro Oeste / UNB / UFG / UFMS; 2008.
15. Monteiro MF, Sobral Filho DC. Exercício físico e controle da pressão arterial. *Rev Bras Med Esporte* 2004;10(6):513-6.
16. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, et al. Prevalence of systemic arterial hypertension and associated risk factors in the Porto Alegre metropolitan area. Populational-based study. *Arq Bras Cardiol* 1995;63(6):473-9.
17. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, et al. Prevalence, awareness, and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 2004;83(5):429-33.
18. Ferreira SRG, Sarno F. Hipertensão arterial e obesidade: aspectos epidemiológicos. *Rev Bras Hipertens* 2009;12(1):17-21.
19. McGavock JM, Anderson TJ, Lewanczuk RZ. Sedentary lifestyle and antecedents of cardiovascular disease in young adults. *Am J Hypertens* 2006;19(7):701-7.



# Análise da visão e forma de colocação de órtese tornozelo-pé pelos pais ou cuidadores de pacientes com paralisia cerebral\*

## *Vision and ankle-foot orthosis by parents or caregivers palsy patients*

Ana Cláudia Tomazetti de Oliveira<sup>1</sup>, Helena Ballarino<sup>1</sup>, Michelli Rodrighero Monteiro<sup>1</sup>, Nathália Alves Pinto<sup>1</sup>, Eugenia L. S. Rodrigues Pires<sup>2</sup>

\*Recebido da Clínica de Fisioterapia do Centro Universitário Lusíada. Santos, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Para pacientes portadores de paralisia cerebral (PC) podem ser prescritas diferentes tipos de órteses que auxiliarão, dentre outras atividades, a qualidade da deambulação. Diversos estudos têm avaliado a função motora de crianças com PC, porém pouco se sabe sobre a importância desses aditamentos na visão dos cuidadores e seu correto modo de colocação. O objetivo deste estudo foi verificar o modo de colocação das órteses tornozelo-pé (AFO) pelos pais ou cuidadores e a visão deles sobre esses aditamentos.

**MÉTODO:** Realizou-se um questionário em nove pais de crianças com PC para obter informações sobre a importância e a boa colocação da órtese.

**RESULTADOS:** Todos os pais acharam fundamental a utilização da órtese e relataram terem sido orientados, entretanto apenas cinco realizaram de forma correta.

**CONCLUSÃO:** Pôde-se verificar a boa conscientização em relação aos benefícios e importância do aditamento, porém nem todos os pais são bem orientados quanto à colocação adequada.

**Descritores:** Cuidadores, Órtese, Paralisia cerebral.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** For patients with cerebral palsy (CP) may be prescribed different types of bracing that will help the quality of walking. Several studies have measured the motor function of children with cerebral palsy, but little it is known about the important of the correctly placement of those

bracing in the vision of the caregivers. The objective of the study was check the placement of AFO's by parents or caregivers and their opinion about those bracing.

**METHOD:** A questionnaire was conducted in nine cerebral palsy parents or caregivers to obtain their information about the importance and correctly placement of the bracing.

**RESULTS:** All parents found essential the use of bracing and all of them said that have learned how to use it before. Just five made the placement correctly.

**CONCLUSION:** So, we could see good awareness of the benefits and the importance of the bracing, in other way, not of them were informed about the correctly placement.

**Keywords:** Bracing, Caregivers, Cerebral palsy.

### INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral (PC) ou encefalopatia crônica não progressiva da infância são termos que caracterizam distúrbios cerebrais de caráter estacionário, abrangendo os sistemas neurosensorial e psicomotor decorrente de uma lesão ocorrida no período pré, peri ou pós-natal, que afeta o sistema nervoso central (SNC) em fase de maturação estrutural e funcional<sup>1-3</sup>.

De acordo com a definição da Comissão de Paralisia Cerebral (1988), a PC é "um distúrbio de postura e movimento persistente, porém não imutável causado por lesão do sistema nervoso em desenvolvimento, antes, durante o nascimento ou nos primeiros meses da lactância"<sup>2</sup>.

A PC é a deficiência motora crônica mais comum da infância, com prevalência de 2/1000. O comprometimento do SNC na PC pode decorrer de fatores endógenos e exógenos. Considerando como fatores endógenos, o potencial genético herdado, ou seja, uma suscetibilidade maior ou menor do cérebro a sofrer lesão e fatores exógenos considera-se que o tipo de comprometimento cerebral irá depender do momento em que o agente atua podendo ser no período pré, peri ou pós-natal, de sua duração e intensidade. As evidências apontam como principal etiologia fatores pré-natais, acometendo aproximadamente 80% dos casos, porém também é encontrada alta incidência em lactentes com baixo peso ao nascimento<sup>3,4</sup>.

As manifestações clínicas variam de acordo com o padrão de envolvimento neurológico (encéfalo, cerebelo e núcleos da base) e etiologia. É uma disfunção predominantemente sensorio-motora e essas manifestações incluem alteração de tônus muscular, perda do controle motor, alteração postural e fraqueza muscular. Esses

1. Graduandos do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Lusíada. Santos, SP, Brasil

2. Mestre em Distúrbios do Desenvolvimento pela Universidade Presbiteriana Mackenzie, Afiliada ao Centro Universitário Lusíada. Santos, SP, Brasil

Apresentado em 31 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 24 de novembro de 2010

Endereço para correspondência:

Nathália Alves Pinto

Rua Amazonas, 107/13 – Campo Grande

11075-420 Santos, SP

Fone: (13) 7811-1893

E-mail: nathyalves17@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

distúrbios caracterizam-se pela falta de controle sobre os movimentos, por modificações adaptativas do comprimento muscular, resultando em alguns casos em deformidades ósseas<sup>4</sup>.

A PC pode ser classificada de acordo com a lesão encefálica subdividindo-se em espástico, atáxico e extrapiramidal, podendo ocorrer casos mistos (espástico/atáxico ou espástico/extrapiramidal), ou de acordo com a topografia pode ser dividida em hemiparesia, diparesia e tetraparesia<sup>6</sup>.

A quadriparesia é caracterizada pelo acometimento dos quatro membros com predomínio dos membros superiores, já na hemiparesia a espasticidade acomete o membro superior e o membro inferior de apenas um hemisfério e por fim a diparesia onde ocorre o comprometimento dos membros inferiores com mínimo acometimento dos membros superiores<sup>7</sup>.

Em relação a prevalência entre os tipos, a PC espástica encontra-se como a forma mais presente compreendendo 70% dos casos, seguida pela forma extrapiramidal (20%) dos casos e por último como a forma menos frequente encontra a PC atáxica<sup>7</sup>. Em consequência a alteração do tônus, coordenação motora e postura, algumas deformidades podem se instalar, interferindo nas habilidades motoras da criança. As manifestações clínicas tendem a mudar à medida que a criança avança em idade, podendo alterar seu quadro clínico<sup>1</sup>.

Em decorrência das alterações e considerando a capacidade motora e o ambiente em que vivem, essas crianças realizam uma adaptação para melhor locomoção, porém isso proporciona a eles uma situação de aumento de encurtamento, deformidades e prejuízo na dinâmica da marcha<sup>8</sup>.

Os encefalopatas apresentam padrões de marcha que são influenciados por anormalidades do tônus muscular, não integração dos reflexos primitivos, diminuição das reações de equilíbrio, dissociação e coordenação. A estabilidade encontra-se ameaçada, podendo ocorrer a perda do controle da mobilidade, o que resulta em comprimentos assimétricos dos passos e passadas, desvios posturais e diminuição da dorsiflexão ou aumento da flexão plantar<sup>9</sup>.

Podem ser prescritas para esses pacientes diferentes tipos de órteses entre elas a AFO (órtese tornozelo-pé) que são aditamentos que auxiliarão no alinhamento e na qualidade da deambulação. A órtese proporcionará diminuição de a flexão plantar do tornozelo e o aumento da passada o que levará à maior estabilidade na fase de apoio da marcha, junto à prevenção de deformidades de tornozelo e do pé pelo alinhamento da articulação, evitando encurtamentos, tudo isso em função da biomecânica da órtese<sup>8</sup>. A AFO é formada por uma base, um controle de calcanhar, controle do pé e uma estrutura superior, sendo sua proposta realizar o controle do tornozelo e articulações subtalares e manter o pé numa posição neutra, ou com leve grau de dorsiflexão, influenciando na qualidade da marcha e na manutenção de grupos musculares<sup>10</sup>.

Segundo Lucareli e col.<sup>11</sup> 85% das órteses usadas por crianças com PC são as AFO.

Os pacientes que apresentam paralisia flácida ou fraqueza necessitam de um aparelho de menor suporte que mantenha o pé na posição neutra, já um portador de espasticidade, o qual há flexão plantar e inversão, exige controle mais rígido<sup>10</sup>.

As AFO podem ser classificadas como rígidas, semi-rígidas, arti-

culadas e de reação ao solo, que serão utilizados de acordo com a condição clínica da criança<sup>12</sup>.

A AFO rígida não permite movimentos na articulação do tornozelo, porém mantém preservada a flexibilidade na região anterior do pé, indicados para pacientes com espasticidade grave ou em situações de deformidades já instaladas em equino ou equino varo<sup>13</sup>.

Já o semi-rígido permite algum grau de dorsiflexão passiva e limita completamente a plantiflexão, mantendo em posição neutra as articulações do joelho e tornozelo. São indicados para pacientes que apresentam uma espasticidade leve ou moderada que também apresentam deformidade em equino ou equino varo<sup>12</sup>.

O articulado permite movimentos controlados de flexão plantar e dorsal indicado para pacientes que realizam marcha e apresentam movimentos de dorsiflexão de forma passiva<sup>13</sup>.

E por fim o de reação ao solo apresenta rigidez na região do antepé, tornozelo em posição neutra ou pequena flexão plantar e apoio na região anterior da perna. Indicado para pacientes diparéticos que apresentam marcha com flexão de joelho, tornozelo em flexão plantar, conhecida como marcha em "tesoura" e que possuem fraqueza dos músculos sóleo e gastrocnêmio<sup>12-14</sup>. A correta prescrição, colocação e utilização dessas órteses são fatores primordiais para atingir os objetivos desses pacientes<sup>12</sup>.

Para a prescrição da órtese devem ser levadas em consideração as condições clínicas e transtornos mecânicos que comprometem a função do indivíduo, o tempo previsto de uso, ambiente e recursos financeiros. A avaliação da adaptação do paciente e a função que ele apresenta durante sua utilização são de extrema importância<sup>13</sup>.

Os aspectos psicossociais também irão influenciar nos benefícios que a órtese proporcionará. Tratando-se de crianças, a capacidade dos pais ou cuidadores de compreender como colocar, utilizar e manter o equipamento fará com que os objetivos sejam mais bem atingidos. Quando os pais percebem a melhora na função e compreendem a importância da utilização, a probabilidade de adesão da órtese é maior, intensificando os benefícios<sup>13</sup>.

Além de o conforto ser um pré-requisito, as forças devem ser aplicadas de forma eficaz, para obter os benefícios terapêuticos do equipamento, sendo necessária correta confecção e possibilidade de colocar a órtese de forma adequada para atingir os objetivos<sup>13</sup>.

Durante a colocação da órtese é importante realizar liberação de algumas estruturas, para o correto posicionamento, pois quando os músculos atuam simultaneamente sobre duas articulações permanecendo alongados, pode ocorrer uma limitação de qualquer movimento pela musculatura agonista, sendo necessário, portanto realizar a flexão do joelho e dorsiflexão do tornozelo, para liberar essa musculatura agonista<sup>15</sup>.

Considerando também que os pacientes com PC podem apresentar rigidez muscular, espasticidade e encurtamento, o que causa diminuição da amplitude normal dos tendões e músculos, a dificuldade de colocação da órtese aumentará<sup>6</sup>.

Devido à importância da órtese e sua utilização de forma correta, o objetivo deste estudo foi verificar o modo de colocação das AFO pelos pais ou cuidadores e a visão deles sobre a importância desses aditamentos.

## MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da CEPESH do Centro Universitário Lusíada (UNILUS), protocolo nº 051/2010, realizou-se este estudo na Clínica de Fisioterapia da Universidade Lusíada, o qual foi aplicado um questionário realizado pelas alunas da UNILUS em nove pais ou cuidadores de crianças portadoras de paralisia cerebral com idade entre 1 e 13 anos, que utilizavam a AFO.

O questionário continha 10 questões sobre a importância do uso da AFO na visão destes pais e se houve orientação quanto à colocação da órtese. Foi realizado um vídeo para verificar o modo de sua colocação, observando se os pais realizam a flexão de joelho e dorsiflexão de tornozelo na criança.

Os responsáveis pelas crianças assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). Tendo como critérios de exclusão crianças com PC que não utilizavam AFO.

A partir das respostas colhidas foi verificado se havia consciência sobre a importância, bem como um respaldo em relação à orientação sobre a sua boa colocação. As imagens têm o objetivo de confirmar as respostas dos responsáveis em relação à orientação e verificar se a colocação esta adequada.

Os questionários e os vídeos foram comparados para observar a porcentagem em relação a colocação certo/errado, se são orientados ou não e se dão importância a utilização da AFO.

## RESULTADOS

Em relação ao questionário aplicado aos nove pais ou cuidadores, todos acharam fundamental a utilização da órtese, seja para posicionamento do pé ou para a melhora da marcha. Na pergunta relacionada à orientação da colocação adequada todos relataram orientação da colocação, entretanto nas filmagens pode-se perceber que mesmo com a orientação, nem todos realizavam a maneira correta da colocação (flexão do joelho e dorsiflexão).

Dois dos responsáveis realizaram apenas a dorsiflexão do tornozelo enquanto cinco fizeram a flexão de joelho e dorsiflexão, um não realizou ambos os movimentos, e um realizou apenas a flexão de joelho como mostrado no gráfico 1.

Quanto ao tempo de utilização da órtese, três dos pacientes usam a aproximadamente um ano, três pacientes fazem uso há dois anos, um paciente há cinco anos e dois pacientes utilizam há 8 anos (Gráfico 2).

Na pergunta quantidade de horas utilizada por dia, quatro

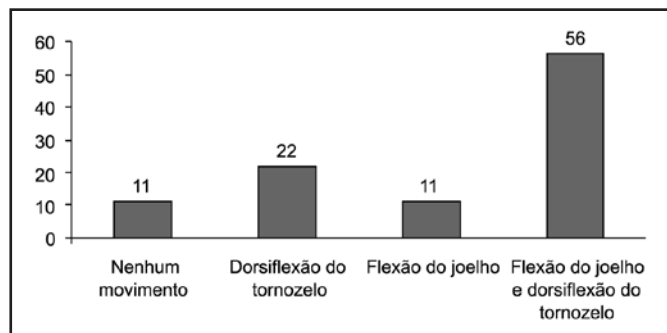


Gráfico 1 – Cuidadores *versus* forma de colocação

pais ou cuidadores relataram o uso de uma a quatro horas, três disseram de quatro a oito horas e duas responderam 12 horas (Gráfico 3).

Quando se perguntou sobre a adaptação e desconforto da criança em relação à órtese, obtiveram-se 3 relatos de a criança não se adaptar ao uso da AFO, sendo justificado pelos mesmos pais ou cuidadores a não adaptação pelo desconforto causado (Gráfico 4).

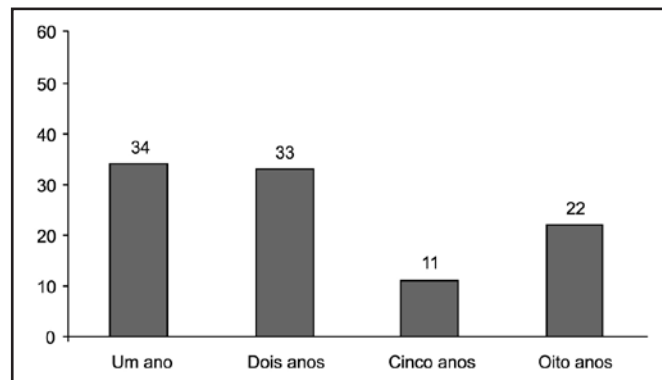


Gráfico 2 – Pacientes *versus* tempo de utilização da órtese.

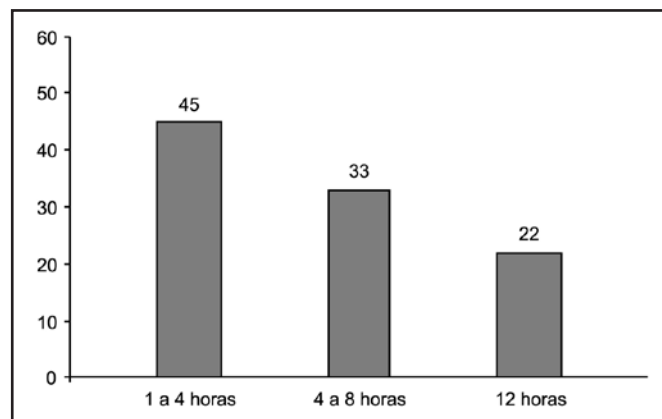


Gráfico 3 – Pacientes *versus* horas de utilização da órtese por dia.

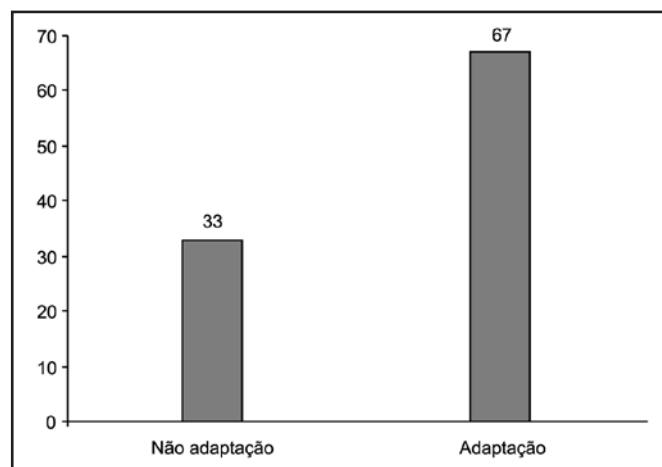


Gráfico 4 – Adaptação da criança em relação à órtese.

## DISCUSSÃO

Na análise dos resultados desta pesquisa, após a aplicação do questionário verificou-se que todos os pais estavam conscientes da importância da utilização da órtese nessas crianças, assim como mostra os estudos de Cury e col.<sup>8</sup>, e Lianza e col.<sup>16</sup>, que afirmaram que as órteses são dispositivos que auxiliam no controle da espasticidade promovendo benefícios em relação a deambulação e na prevenção de complicações, como a instalação de deformidades.

Cargnin<sup>17</sup> define espasticidade como um aumento na tensão do músculo a medida que é passivamente alongado, no qual é causado por um exagero do reflexo de estiramento muscular. A espasticidade pode afetar de maneira adversa o desenvolvimento motor, levando a posturas e padrões de movimentos anormais e atraso na aquisição de habilidades motoras. Afirma também que os recursos auxiliares como as órteses além dos benefícios físicos como prevenção de deformidades por meio do controle da espasticidade contribuem para que o paciente seja o mais independente possível nas atividades de vida diária melhorando sua qualidade de vida.

Rezende, Viana e Faria<sup>18</sup> relataram que o correto posicionamento do membro pode reduzir ou prevenir deficiências secundárias, promovendo a extensibilidade das extremidades inferiores, o que irá manter ou aumentar a densidade mineral óssea e promover um melhor desenvolvimento musculoesquelético.

No presente estudo observou-se diferença em relação ao tempo de utilização da órtese, o qual se sabe da interferência nos benefícios oferecidos pela AFO, sendo verificado, portanto, que os pais que notam melhoras depois de aquisição da órtese fazem um uso de maior continuidade quando comparado aqueles que não percebem evolução. Cury e col.<sup>8</sup> encontraram que a maioria das crianças faz uso por longo período sem relatar incômodo, observando efeito na mobilidade funcional o que também foi visto no presente estudo, em que aproximadamente 66,67% não relataram desconforto fazendo uso do aditamento na maior parte do tempo o que proporcionará melhora na qualidade funcional. Lianza e col.<sup>16</sup> afirmaram que as órteses podem ser indicadas em todas as fases da reabilitação, porém deve-se levar em consideração que necessitam ser modificadas, substituídas ou adaptadas conforme a idade, a demanda funcional e a evolução do quadro. Em relação à orientação quanto à forma de colocação da órtese, foi constatado que todos os pais receberam orientação, porém apenas cinco dos nove realizaram a colocação de forma correta, o que demonstra a necessidade de treinamento dos cuidadores para realização deste procedimento, levando em consideração a extrema importância da colocação correta do aditamento.

Rezende, Viana e Faria<sup>18</sup> explicaram que a utilização da AFO rígida permite correta estabilização da articulação talocrural, o que irá proporcionar resultados benéficos durante a marcha desses pacientes, pois favorecerá uma redução da hiperextensão de joelhos e consequentemente aumento da velocidade do passo.

Portanto o correto posicionamento do tornozelo e do pé durante a colocação da AFO é fundamental para que haja benefícios e a flexão de joelho e dorsiflexão de tornozelo são necessárias para liberar a musculatura agonista. Segundo Lehmkuhl e Smith<sup>15</sup> quando os músculos estão alongados simultaneamente sobre

duas articulações, podem atingir o estado de insuficiência passiva não permitindo qualquer movimento pelo agonista sendo que os pacientes com PC já tem uma perda da amplitude normal dos músculos e tendões pela rigidez muscular, espasticidade, encurtamento e aderência. Nos resultados dessa pesquisa foram constatados através da filmagem que a maioria dos pais realiza a flexão de joelho e dorsiflexão de tornozelo o que possibilita melhor colocação da órtese.

Durante a realização do presente estudo, encontrou-se um paciente diparético que fazia uso da AFO rígido, sendo essa incorreta para esse paciente, pois Carvalho<sup>12</sup> relata que a AFO de reação ao solo seria a mais indicada para pacientes diparéticos. A órtese de reação ao solo apresenta como característica principal o apoio na região anterior do joelho o que limita o padrão de marcha em flexão apresentado por esses pacientes.

De acordo com Leite e Prado<sup>14</sup> devido à acentuada hipertonia dos adutores, as crianças diparéticas permanecem com os membros inferiores cruzados, realizando marcha em “tesoura”. Stokes<sup>19</sup> e Martinez e Francisco<sup>20</sup> acrescentaram que a marcha flexionada e aduzida aumenta a tendência a deformidades, o que pode impedir a deambulação sem auxílio.

## CONCLUSÃO

A indicação da utilização da AFO em pacientes com PC é muito frequente, devido às manifestações encontradas. A prescrição adequada da órtese e a maneira como ela é colocada são fatores de extrema importância para garantir uma boa evolução.

Foi verificada boa conscientização dos pais ou cuidadores quanto à importância e benefícios da órtese, porém quando se tratou da colocação adequada, nem todos estavam bem orientados, o que interferia nos resultados oferecidos pela órtese. Quando o aditamento foi colocado de maneira correta e os objetivos atingidos, os pais notavam melhora e consequentemente determinaram que a criança use a órtese de forma contínua.

Os benefícios que a órtese pode proporcionar aos pacientes estão diretamente relacionados com o correto posicionamento do tornozelo e do pé durante a sua colocação juntamente com uma prescrição adequada, garantindo assim melhor qualidade de vida para esses pacientes. Assim pode-se constatar que há necessidade de mais orientações quando a colocação correta da órtese para obter melhores resultados da sua utilização.

## REFERÊNCIAS

1. Mancini MC, Fiuza PM, Rebelo JM, et al. Comparação do desempenho de atividades funcionais em crianças com desenvolvimento normal e crianças com paralisia cerebral. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(2-B):446-52.
2. Monteiro T, Monteiro CBM. Verificação quantitativa do estilo de vida dos diferentes quadros da paralisia cerebral. *Fisioter Bras* 2006;7(5):329-33.
3. Oliveira CM, Araújo APQC. O acesso de crianças com paralisia cerebral à fisioterapia. *Fisioter Bras* 2007;8(3):183-7.
4. Beharman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Tratado de Pediatria*. 17ª ed. São Paulo: Elsevier; 2005. p. 2146-48.
5. Rotta NT. Paralisia cerebral, novas perspectivas terapêuticas. *J Pediatr* 2002;78(Suppl 1):S48-S54.



6. Moura EW, Silva PAC. Fisioterapia: aspectos clínicos e práticos da reabilitação. São Paulo: Artes Médicas; 2005. p. 13-6.
7. Maranhão MV. Anesthesia and cerebral palsy. *Rev Bras Anesthesiol* 2005;55(6):680-702.
8. Cury VCR, Mancini MC, Melo AP, et al. Efeitos do uso de órtese na mobilidade funcional de crianças com paralisia cerebral. *Rev Bras Fisioter* 2006;10(1):67-74.
9. O'Sullivan SB, Schmitz TJ. Fisioterapia avaliação e tratamento. 4ª ed. São Paulo: Manole. 2004. p. 1325-57.
10. Edwards S. Fisioterapia Neurológica: uma abordagem centrada na resolução de problemas. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 1999. p. 176-83.
11. Lucareli PR, Lima Mde O, Lucarelli JG, et al. **Changes in joint kinematics** in children with cerebral palsy while walking with and without a floor reaction ankle-foot orthosis. *Clinics* 2007;62(1):63-8.
12. Carvalho, JA. Órteses: um recurso terapêutico complementar. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2006. p. 54-70.
13. Edelstein, JE, Bruckner J. Órteses: abordagem clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 4-7, 176-9.
14. Leite JMRS, Prado GF. Paralisia cerebral aspectos fisioterapêuticos e clínicos. *Revista Neurociências* 2004;12(1):41-5.
15. Lehmkuhl LD, Smith LK. Cinesiologia clinica de Brunnstron. 4ª ed. São Paulo: Manole; 1989. p. 157-8.
16. Lianza S, Pavan K, Lourenço AF, et al. Diagnóstico e tratamento da espasticidade: Sociedade brasileira de medicina física e reabilitação. Projeto Diretrizes 2001;1-11.
17. Cargnin AM. Proposta de tratamento fisioterapêutico para crianças portadoras de paralisia cerebral espástica, com ênfase nas alterações musculoesqueléticas. *Rev Neurociências* 2003;11(1):34-9.
18. Rezende FB, Viana CAP, Faria JLC. Análise da hiper-extensão de joelho em pacientes hemiparéticos usando órtese para neutralização da flexão plantar. *Rev Neurociências* 2006;14(3):140-3.
19. Stokes M. Neurologia para fisioterapeutas. São Paulo: Premier; 2000. p. 255-7.
20. Martinez JE, Francisco FC. Um estudo de crianças da APAE de Adamantina (SP) portadoras de paralisia cerebral. Monografia (Graduação) - Faculdades Adamantinenses Integradas; 2010. p. 53-60.

# Causas de óbitos em pacientes renais crônicos em programa dialítico\*

## *Causes of death in chronic kidney dialysis patients*

Luis Alberto Batista Peres<sup>1</sup>, Tiemi Matsuo<sup>2</sup>, Hi Kyung Ann<sup>3</sup>, Maurício T. A Camargo<sup>3</sup>, Noris R. S. Rohde<sup>3</sup>, Vanessa S. M. Uscocovich<sup>4</sup>, Álvaro Ferdinando Scremin<sup>5</sup>, Andressa Maria de Oliveira<sup>5</sup>, Bruna Lunardi Dal Bello<sup>5</sup>, Camila Garcia Sommer<sup>5</sup>, Denise Cardoso dos Santos<sup>5</sup>, Eduardo de Toni Vieira<sup>5</sup>

\*Recebido da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A terapia de diálise e uremia pode contribuir para a aterosclerose em pacientes de diálise. Conta-se quase 40% do total de óbitos de causa cardíaca entre os pacientes que recebem terapia de substituição renal. O objetivo deste estudo foi avaliar as causas de óbito em uma unidade de diálise nos últimos 10 anos.

**MÉTODO:** Estudo epidemiológico retrospectivo. Foram revisados prontuários de pacientes que foram submetidos à diálise e que evoluíram para óbito. Para comparar as variáveis foram utilizados os testes do Qui-quadrado, Mann-Whitney e o Exato de Fisher. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

**RESULTADOS:** A idade média desses pacientes foi de  $57,3 \pm 14,6$  anos e houve predomínio do sexo masculino (64%). A principal causa de óbito foi cardiovascular (66%).

**CONCLUSÃO:** Um melhor entendimento dos fatores de risco cardiovasculares, abordagem diagnóstica e terapêutica são chaves fundamentais para desenvolver estratégias para reduzir a mortalidade por doenças cardiovasculares entre estes pacientes.

**Descritores:** Causas de morte, Diálise, Falência renal crônica, Mortalidade.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Dialysis therapy and factors uremic may contribute to the atherosclerosis in dialysis patients. Cardiac death accounts for almost 40% of total deaths among patients who receive renal replacement therapy. The objective of this study is to evaluate causes of deaths in a dialytic in the last of ten years.

**METHOD:** This is a retrospective epidemiological study. We reviewed medical records of patients on dialysis and who died in the period mentioned above. To compare the variables were used: Chi-square, Mann-Whitney and Fishers Exact tests. A  $p$  value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

**RESULTS:** Mean age of this patient was  $57.3 \pm 14.6$  years and 64% of them were male. The main cause of death was cardiovascular disease (66%).

**CONCLUSION:** A better understanding of cardiovascular risk factors, diagnostic approach and management are central keys to develop strategies to reduce cardiovascular mortality among those patients.

**Keywords:** Cause of death, Dialysis, Kidney disease, Mortality.

### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) em estágio avançado em programa dialítico apresenta elevada mortalidade. A causa cardiovascular contribui com mais de 50% de todas as causas nesta população<sup>1,2</sup>. Outras causas descritas incluem a sepse, as neoplasias e a desnutrição, além daquelas sem causa definida, ditas indeterminadas<sup>3</sup>. Pacientes com DRC renal crônica avançada apresentam elevado risco cardiovascular. Óbitos de causa cardiovascular são responsáveis por quase 40% do total de óbitos entre pacientes que são submetidos à terapia renal substitutiva, sendo o infarto agudo do miocárdio (IAM) responsável por aproximadamente 20% dos óbitos de causa cardiovascular<sup>4-6</sup>.

Além da alta prevalência de fatores de risco cardiovascular tradicionais como diabetes *mellitus* e hipertensão arterial, estes pacientes apresentam os fatores de risco relacionados à uremia, como a hiperfibrinogenemia, a hiperhomocisteinemia, a hipouricemia, a hiperleptinemia, as anormalidades da lipoproteína A e do genótipo relacionado à apolipoproteína E<sup>7-10</sup>. Alguns fatores considerados de risco na população geral têm sido considerados protetores na população em diálise, como a obesidade, hiperuricemia e hiperlipidemia, fenômeno chamado de epidemiologia reversa<sup>11</sup>.

1. Nefrologista da Renalclin Oeste Ltda; Professor Adjunto de Nefrologia do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná e do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel, PR, Brasil

2. Professora Associada do Departamento de Estatística. Universidade Estadual de Londrina (UEL). Londrina, PR, Brasil

3. Nefrologista da Renalclin Oeste Ltda. Cascavel, PR, Brasil

4. Nefrologista da Renalclin Oeste Ltda; Professora de Nefrologia do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel, PR, Brasil

5. Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil

Apresentado em 06 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 22 de novembro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Luis Alberto Batista Peres

R. São Paulo, 769/901 – Centro

85801-020 Cascavel, PR.

E-mail: peres@certto.com.br

As causas de óbito de pacientes em programa dialítico são comparáveis à da população geral de idosos<sup>12</sup>. Os mecanismos propostos para a elevada mortalidade destes pacientes são: aterogênese acelerada, disfunção endotelial, inflamação, desnutrição, estresse oxidativo, dislipidemia, hiperhomocisteinemia, dentre outros<sup>13-15</sup>.

O objetivo deste estudo foi analisar as principais causas de óbitos em um serviço de diálise do oeste do Paraná nos últimos 10 anos.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) (Parecer nº 157/2009-CEP), realizou-se estudo retrospectivo, analisando-se os prontuários de todos os pacientes renais crônicos que foram a óbito em tratamento dialítico no Serviço de Terapia Renal da Renalclin, que atende a demanda de pacientes oriundos da área de abrangência da 10ª Regional de Saúde, que compreende 25 municípios do Paraná, no período de fevereiro de 2000 a fevereiro de 2010. Foram registrados os seguintes dados: modalidade dialítica, hemodiálise (HD) ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), idade, sexo, cor, data de entrada e de saída do programa, motivo da saída e causas dos óbitos. Os dados foram armazenados em banco de dados do programa Microsoft Excel. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão e comparadas pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e comparadas pelo teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher conforme o tamanho da amostra. As frequências das causas de óbitos, modalidade dialítica e etiologia da DRC foram expressas em porcentagem. Quanto à idade na admissão os pacientes foram categorizados em dois grupos ( $\leq$  ou  $>$  65 anos) e em décadas. Os dados dos pacientes não sobreviventes foram comparados aos dos sobreviventes.

## RESULTADOS

No referido período foram a óbito 174 pacientes, sendo 35 (20%) em CAPD e 139 (80%) em HD. A idade média dos pacientes no início do tratamento foi de  $57,3 \pm 14,6$  anos (variando de 16 a 90 anos). Considerando-se como ponto de corte a idade de 65 anos no momento da admissão 125 (72%) pacientes apresentaram idade inferior ou igual a 65 anos e 49 (28%) pacientes idade superior a 65 anos. A idade média dos pacientes no momento do óbito foi de  $59,1 \pm 14,5$  anos (variando de 16 a 91 anos). O sexo masculino e a cor branca predominaram em 112 (64%) e 144 (83%) pacientes, respectivamente. As principais etiologias da doença renal foram: diabetes *mellitus* em 68 (39%); hipertensão arterial em 65 (37%) e glomerulonefrite crônica em 16 (9%) pacientes. O tempo médio de seguimento foi de 21,6 meses. A tabela 1 apresenta os dados demográficos e as características destes pacientes. As principais causas de óbitos foram: cardiovascular em 114 (66%) e sepse em 37 (21%) pacientes. O gráfico 1 apresenta todas as causas de óbitos ocorridos e suas respectivas frequências.

Tabela 1 – Características demográficas, tipos de tratamento dialítico, etiologias da doença renal crônica e causas de óbitos em pacientes em programa dialítico nos últimos 10 anos.

Variáveis	Frequência	Porcentagem	Valor de p*
Idade na admissão			
$\leq$ 65 anos	125	71,8	$< 0,0001$
$>$ 65 anos	49	28,2	
Sexo			
Masculino	112	64,4	0,0002
Feminino	62	35,6	
Cor			
Branca	144	82,8	$< 0,0001$
Negra	27	15,5	
Amarela	3	1,7	
Tratamento			
HD	139	79,9	$< 0,0001$
CAPD	35	20,1	
Causa da DRC			
DM	68	39,1	$< 0,0001$
HÁ	65	37,4	
GNC	16	9,2	
RP	7	4,0	
Outros	18	10,3	
Causa dos óbitos			
CV	114	65,5	$< 0,0001$
Sepse	37	21,3	
Indeterminada	13	7,5	
Outros	10	5,7	

HD = Hemodiálise; CAPD = Diálise peritoneal ambulatorial contínua; DRC = Doença renal crônica; DM = diabetes *mellitus*; HÁ = Hipertensão arterial; GNC = Glomerulonefrite crônica; CV = Cardiovascular

\* Teste de Qui-quadrado

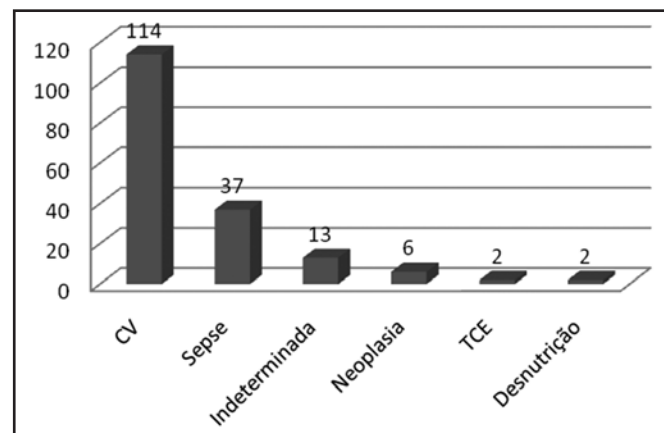


Gráfico 1 - Frequência das causas dos 174 óbitos nos pacientes renais crônicos em programa dialítico ao longo de 10 anos.

CV = Cardiovascular; TCE = Traumatismo cranioencefálico

Quando comparados os dois grupos de pacientes, tomando como ponto de corte na admissão a idade de 65 anos, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo, cor, tipo de tratamento e causas de óbitos entre os dois grupos etários (Tabela 2). Quando se dividiu os pacientes por décadas quanto à idade no momento da admissão a sétima década predominou (Gráfico 2).

Tabela 2 – Categorização da faixa etária na admissão a um serviço de diálise dos pacientes renais crônicos que foram a óbito durante tratamento dialítico em um período de 10 anos.

Variáveis	≤ 65 anos	> 65 anos	Valor de p
Número de pacientes	125 (71,8%)	49 (28,2%)	
Idade média na entrada	51,2 ± 12,2	72,7 ± 6,8	< 0,0001*
Idade média no óbito	53,2 ± 12,3	74,0 ± 6,9	< 0,0001*
Tempo de seguimento médio (meses)	23,9 ± 23,6	15,7 ± 12,2	0,0228*
Sexo			
Masculino	75 (60%)	37 (75,5%)	0,0547†
Feminino	50 (40%)	12 (24,5%)	
Cor			
Branca	106 (84,8%)	38 (77,6%)	0,2344‡
Negra	18 (14,4%)	9 (18,4%)	
Amarela	1 (0,8%)	2 (4,1%)	
Tratamento			
HD	102 (81,6%)	37 (75,5%)	0,3674†
CAPD	23 (18,4%)	12 (24,5%)	
Causas de óbito			
CV	87 (69,6%)	27 (55,1%)	0,0809‡
Sepse	26 (20,8%)	11 (22,4%)	
Indeterminada	8 (6,4%)	5 (10,2%)	
Outros	4 (3,2%)	6 (12,2%)	

HD = Hemodiálise; CAPD = Diálise peritoneal ambulatorial contínua; CV = Cardiovascular.

\* Teste de Mann-Whitney

† Teste de Qui-quadrado

‡ Teste Exato de Fisher

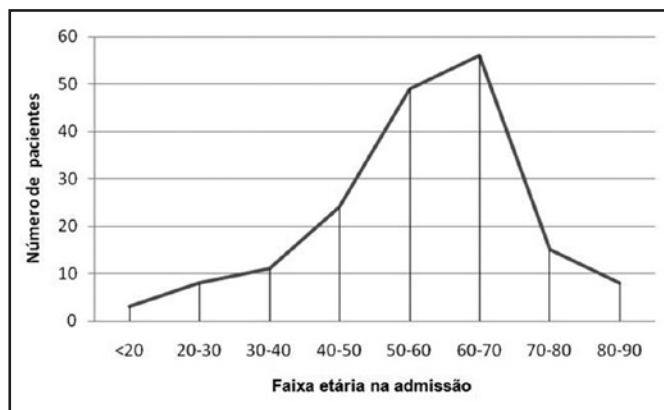


Gráfico 2 – Faixa etária dos pacientes na admissão ao programa dialítico nos últimos 10 anos.

Quando se comparou os pacientes que foram a óbito com os sobreviventes, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo e a cor entre os dois grupos ( $p > 0,05$ ), no entanto quanto ao tipo de tratamento, nos pacientes em CAPD, observaram-se mais óbitos do que nos em hemodiálise ( $p < 0,05$ ). Quanto às demais variáveis, não foi possível a análise estatística devido ao pequeno número de pacientes nos subgrupos.

## DISCUSSÃO

As complicações cardiovasculares que culminam com o óbito incluem a insuficiência cardíaca, a doença isquêmica do miocárdio,

o acidente vascular encefálico e a doença arterial periférica, tanto na população geral como nos pacientes com doença renal dialítica<sup>16</sup>. Os mecanismos propostos para estas condições são a hipertrofia ventricular esquerda, a formação da placa aterosclerótica, a remodelação arterial, a disfunção endotelial e a inflamação, dentre outros<sup>17</sup>.

A insuficiência cardíaca congestiva e a morte súbita são as mais frequentes causas de óbitos de origem cardiovascular no paciente renal crônico em estágio avançado. Estas condições são decorrentes da doença arterial aterosclerótica que culmina com hipertrofia ventricular esquerda e comprometimento da perfusão miocárdica e risco aumentado de arritmias e de miocardiopatia isquêmica<sup>18</sup>. A literatura é unânime em apontar a causa cardiovascular como principal causa de óbito em pacientes em programa dialítico, porém há carência de estudos com elevado número de pacientes e tempo de seguimento que apontam seguramente estas causas. A maioria dos estudos é retrospectiva apresentando registros de possíveis causas de óbitos, não confirmadas por necropsia. Publicação recente que estudou 90.356 pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil entre os anos de 2000 a 2004, aponta para um aumento da prevalência e da mortalidade desta população, indicando como fatores associados à elevada mortalidade, idade avançada e diabetes *mellitus*, dentre outros, porém não esclarece as principais causas dos óbitos<sup>19</sup>.

Lorenzen e col.<sup>20</sup> em estudo prospectivo, multicêntrico, entre os anos de 2004 e 2006, observaram 70 óbitos dentre 265 pacientes, 45 decorrentes de causa cardiovascular, sendo 25 deles devido a infarto agudo do miocárdio. Nakashima e col.<sup>21</sup> após seis anos de seguimento de uma população dialítica também apontaram o infarto agudo do miocárdio como principal causa de óbito cardiovascular. Neste estudo observou-se como principal causa de óbito a cardiovascular, porém não se pode precisar especificamente dentre as causas cardiovasculares, quais foram as causadoras diretas dos óbitos. Porém acredita-se que estas informações são relevantes no sentido de alerta quanto à necessidade de estratégias para reduzir o risco cardiovascular nesta população.

Mecanismos moleculares envolvidos na doença renal também participam do processo fibrótico no coração numa entidade recentemente reconhecida como síndrome cardiorenal. Na síndrome cardiorenal ocorre um desbalanço entre óxido nítrico (NO), espécies reativas do oxigênio (ROS), inflamação, ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A produção alterada de várias substâncias como a endotelina, as prostaglandinas, a vasopressina, o peptídeo atrial natriurético participa na perda da homeostasia. O processo de remodelamento inapropriado culmina com aterogênese envolvendo ambos os órgãos com consequente isquemia e falência de suas funções principais. O fenômeno de calcificação acelerada também participa deste processo<sup>22</sup>.

A angiotensina II (A II) ativa a NADPH-oxidase resultando em formação de ROS e redução da biodisponibilidade do NO. Ocorre ativação da via da NFκB que induz produção de moléculas de adesão e quimiotáticas<sup>23-25</sup>. A hiperatividade simpática que ocorre na doença renal e cardíaca pode ser bloqueada com bloqueio da sinalização da AII (inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da AII)<sup>26</sup>. Além disto, ocorre um aumento da calcificação de coronárias e tecidos cardíacos<sup>27</sup>. Elevados níveis circulantes de osteoprotegerina têm sido conside-



rados como fator de risco de calcificação vascular e mortalidade em pacientes em hemodiálise<sup>21</sup>. Também têm sido observados que o número e a função de células progenitoras endoteliais são reduzidos em pacientes com DRC em estágio avançado<sup>20</sup>. Além disto, os eventos cardiovasculares associados com a aterosclerose são mais comumente fatais nesta população do que na população geral<sup>28</sup>.

A população dialítica além de apresentar todos os fatores descritos que aumentam o risco cardiovascular, além dos fatores considerados tradicionais, apresenta dificuldades no uso de estatinas, que são importantes redutores de eventos cardiovasculares na população geral. Os resultados são conflitantes sobre o real benefício destes fármacos em pacientes com DRC em estágio avançado<sup>29</sup>. Outro aspecto a ser considerado é a rápida remoção de fluidos durante as sessões de diálise que é associada com aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>30</sup>.

Em outro estudo a mortalidade em pacientes diabéticos foi superior à de não diabéticos, e esta entidade vem aumentando expressivamente ao longo do tempo como causa de DRC<sup>31</sup>. Neste estudo a principal etiologia da doença renal entre os pacientes que foram à óbito foi o diabetes *mellitus*. Pode-se inferir que o elevado risco cardiovascular da população de diabéticos pode influenciar nas causas de óbitos na população geral dialítica.

Em outro estudo, avaliando um período de 25 anos, a mortalidade em diálise peritoneal foi superior àquela observada em hemodiálise e houve um aumento na idade de admissão ao longo do tempo<sup>3</sup>. Neste estudo entre os pacientes que evoluíram para o óbito, a idade média à admissão foi de 57 anos (predominando a faixa etária entre 60 e 70 anos), com um tempo médio de sobrevivência de 21 meses. Estes dados são preocupantes mostrando a idade avançada à admissão e o elevado risco cardiovascular nesta população. Estratégias de melhor monitoramento cardiovascular e medidas de redução de risco nos pacientes em programa dialítico são extremamente necessárias.

Neste estudo observou-se maior mortalidade entre pacientes em CAPD do que os em hemodiálise. A sobrecarga de glicose proveniente das soluções de diálise peritoneal acarreta resistência à insulina e o desenvolvimento de um perfil lipídico aterogênico. Além disto, a presença de produtos de degradação da glicose nestas soluções causa a formação de produtos finais de glicação avançada<sup>32</sup>. Espera-se ter contribuído para melhor compreensão das causas de óbitos e da elevada mortalidade observada nesta população. Novas estratégias devem ser tomadas para reduzir os fatores de risco cardiovascular e a mortalidade em pacientes com DRC em fase dialítica.

As limitações deste estudo incluem o fato de ser retrospectivo, mas os dados foram coletados pela mesma equipe que atendeu os pacientes ao longo de todo o período, minimizando o risco de erros. Como em todo estudo epidemiológico quanto à causa do óbito pode ter ocorrido alguma interpretação indevida devido à não realização de necropsia de rotina nestes pacientes.

## CONCLUSÃO

Pacientes portadores de DRC em programa dialítico apresentam elevado risco cardiovascular. Com base na análise dos pacientes de um serviço de diálise do oeste do Paraná nos últimos 10 anos, pode-se afirmar que a causa de óbito mais comum nesta população é a cardiovascular, seguida de sepse.

## REFERÊNCIAS

1. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, et al. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):415-24.
2. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, et al. Causes of death in dialysis patients: racial and gender differences. *J Am Soc Nephrol* 1994;5(5):1231-42.
3. Peres LAB, Biela R, Herrmann M, et al. Estudo epidemiológico da doença renal crônica terminal no oeste do Paraná. Uma experiência de 878 casos atendidos em 25 anos. *J Bras Nefrol* 2010;32(1):51-6.
4. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1141-8.
5. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339(12):799-805.
6. Iseki K, Fukiyama K. Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000;36(4):820-5.
7. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. End-stage renal disease: a state of chronic inflammation and hyperleptinemia. *Eur J Clin Invest* 2003;33(6):527-8.
8. Ritz E, McClellan WM. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(3):513-6.
9. Winkler K, Hoffmann MM, Krane V, et al. Apolipoprotein E genotype predicts cardiovascular endpoints in dialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2010;208(1):197-202.
10. Lee SM, Lee AL, Winters TJ, et al. Low serum uric acid level is a risk factor for death in incident hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009;29(2):79-85.
11. Kopple JD. The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 2005;81(6):1257-66.
12. Jager KJ, van Dijk PC, Dekker FW, et al. The epidemic of aging in renal replacement therapy: an update on elderly patients and their outcomes. *Clin Nephrol* 2003;60(5):352-60.
13. Menon V, Sarnak MJ, Greene T, et al. Relationship between homocysteine and mortality in chronic kidney disease. *Circulation* 2006;113(12):1572-7.
14. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1048-56.
15. Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D, et al. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2623-31.
16. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, et al. Cardiovascular diseases risk profiles. *Am Heart J* 1991;121(1 Pt 2):293-8.
17. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101(16):1899-906.
18. Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, et al. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(2):105-10.
19. Chergiglia ML, Machado EL, Szuster DA, et al. Epidemiological profile of patients on renal replacement therapy in Brazil, 2000-2004. *Rev Saude Publica* 2010;44(4):639-49.
20. Lorenzen J, David S, Bahlmann FH, et al. Endothelial progenitor cells and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease--a prospective follow-up study. *PLoS One* 2010;5(7):e11477.
21. Nakashima A, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Plasma osteoprotegerin

- in, arterial stiffness, and mortality in normoalbuminemic Japanese hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2010 (in press).
22. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardio-renal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26(1):11-7.
  23. Tojo A, Onozato ML, Kobayashi N, et al. Angiotensin II and oxidative stress in Dahl Salt-sensitive rat with heart failure. *Hypertension* 2002;40(6):834-9.
  24. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Egido J. Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF-KappaB and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells. *Kidney Int* 2000;57(6):2285-98.
  25. Pueyo ME, Gonzales W, Nicoletti A, et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(3):645-51.
  26. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, et al. **Enalapril and losartan** reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):425-30.
  27. Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D, et al. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2010;11:10.
  28. Drüeke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol* 2010 (in press).
  29. **Gluba A, Rysz J, Banach M. Statins in patients with chronic kidney disease: why, who and when?** *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(16):2665-74.
  30. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int* 2010 (in press).
  31. Peres LA, Matsuo T, Delfino VD, et al. Increase in prevalence of diabetes mellitus as a cause of dialytic end-stage renal disease: analysis of 20 years in the west regional of Paraná. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(1):111-5.
  32. Krediet RT, Balafa O. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(8):451-60.

# Traqueostomia precoce e tardia em pacientes de uma unidade de terapia intensiva no sul do Brasil\*

## *Early and late tracheostomy in patients from an intensive care unit in South Brazil*

Thiago Mamôru Sakae<sup>1</sup>, Beatriz Cargnin Henrique<sup>2</sup>, Marco Antônio Soares Prates<sup>3</sup>, Jorge de Faria Maraschin<sup>4</sup>, Rosemeri Maurici da Silva<sup>5</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Apesar das diversas vantagens atribuídas à traqueostomia em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) que necessitam de ventilação mecânica, verdadeiros benefícios e o momento ideal da confecção da traqueostomia permanecem controversos. O objetivo deste estudo foi comparar a evolução dos pacientes intubados com os submetidos à traqueostomia precoce e tardia, quanto ao tempo de internação, de ventilação mecânica, escore APACHE II e a mortalidade.

**MÉTODO:** *Corte* retrospectiva com pacientes da UTI do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC. Foi utilizada a Regressão de Cox para ajuste das variáveis associadas à mortalidade.

**RESULTADOS:** Dos 121 pacientes, 30 (25,9%) foram submetidos à traqueostomia, permanecendo maior período na UTI (30,1 dias) quando comparados àqueles que não o foram ( $p < 0,001$ ). A média do tempo de realização da traqueostomia foi de 11,3 dias de início da ventilação mecânica (VM). Neste estudo, a prevalência de traqueostomia precoce ( $\leq 13$  dias) foi 63,3% ( $n = 19$ ) e tardia ( $> 13$  dias) 36,7% ( $n = 11$ ). De maneira

significativa, os pacientes com traqueostomia precoce e tardia obtiveram taxas de mortalidade menores do que os intubados. Ainda houve aumento nos tempos de internação na UTI (30,1 (precoce) e 26,4 (tardia) dias) e VM (28,5 (precoce) e 24,6 (tardia) dias) nos dois grupos.

**CONCLUSÃO:** Sabe-se que ainda não existem diretrizes para o estabelecimento do período ideal da realização da traqueostomia. No presente estudo tanto a traqueostomia precoce como a tardia estiveram associadas com redução da mortalidade, redução de complicações e aumento do tempo de internação.

**Descritores:** Análise multivariada, Mortalidade hospitalar, Traqueostomia, Unidade de terapia intensiva.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Despite the numerous benefits attributed to tracheostomy in patients from the intensive care unit (ICU) requiring mechanical ventilation, and the real benefits of ideal time for tracheostomy realization remains controversial. The main objective of this study was to compare the outcome of patients intubated with those who underwent early and late tracheostomy regarding the length of hospitalization, mechanical ventilation, APACHE II score and mortality.

**METHOD:** Retrospective cohort study with patients in the ICU of Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC. Cox regression was used to adjustment by confounders about death outcome.

**RESULTS:** Of 121 patients, 30 (25.9%) underwent tracheostomy and remained longest in the ICU (30.1 days) compared to those who were not ( $p < 0.001$ ). The average time of tracheostomy was 11.3 days of mechanical ventilation (MV). In this study, the prevalence of early tracheostomy ( $\leq 13$  days) was 63.3% ( $n = 19$ ) and late ( $> 13$  days) 36.7% ( $n = 11$ ). Significantly, patients with early and late tracheostomy had lower mortality rates than those intubated. Although there was an increase in the time of ICU admission (30.1 (early) and 26.4 (late) days) and MS (28.5 (early) and 24.6 (late) days) in both groups.

**CONCLUSION:** It is known that there are still no guidelines for establishing the optimum period of performing the tracheostomy. In this study both the early and late tracheostomy was associated with reduced mortality, reduced complications and increased length of hospitalization.

**Keywords:** Hospital mortality, Intensive care unit, Multivariate analysis, Tracheostomy.

1. Médico Doutorando em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Mestre em Saúde Pública pela UFSC. Residência em Medicina de Família e Saúde Comunitária (Hospital Nossa Senhora da Conceição); Professor de Epidemiologia da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

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

3. Médico Intensivista do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Professor do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

4. Médico Endocrinologista. Mestre em Ciências Médicas da UFRGS. Professor da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

5. Doutora em Ciências Pneumológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Coordenadora do Programa de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

Apresentado em 29 de setembro de 2010

Aceito para publicação em 16 de novembro de 2010

Fontes de financiamento: nenhuma; Conflitos de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Dr. Thiago Mamôru Sakae

Av. Marcolino Martins Cabral, s/n anexo ao Hospital Nossa Senhora da Conceição 88701-900 Tubarão, SC.

E-mail: thiagosakae@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## INTRODUÇÃO

A palavra traqueostomia é derivada dos termos gregos *trachea* (artéria dura) e *tomia* (incisão) e se refere à cirurgia que abre a traqueia e resulta na formação da traqueostomia ou na própria abertura<sup>1</sup>. É um dos procedimentos cirúrgicos mais antigos, com relatos em livros de Medicina Hindu, nos anos de 1500 DC. Em 1850 na Europa, com a epidemia de difteria tornou-se um procedimento rotineiro. Caiu em desuso diversas vezes, até que em meados da década de 1960 com o surgimento dos ventiladores de pressão positiva e unidades de terapia intensiva (UTI), a traqueostomia finalmente conquistou espaço no suporte ventilatório de pacientes críticos<sup>2,3</sup>.

Atualmente é um procedimento indicado com objetivo de aliviar obstruções de vias aéreas superiores, oferecer suporte ventilatório prolongado, reduzir o espaço morto, facilitar a limpeza brônquica por aspiração, permitir o desmame mais rápido, reduzir os riscos de infecção laríngea e diminuir o risco de sequelas estenóticas da traqueia<sup>4</sup>.

Sua principal indicação é em pacientes que recebem suporte ventilatório prolongado, pois estes estão expostos a uma variedade de complicações tardias decorrentes da intubação endotraqueal prolongada. Além disso, há outros benefícios com a conversão para uma traqueostomia, tais como: menor taxa de autoextubação; melhor conforto para o paciente; possibilidade de comunicação; possibilidade de ingesta oral; melhor higiene oral e melhor manuseio pela enfermagem<sup>5,6</sup>.

Apesar das diversas vantagens atribuídas à traqueostomia em pacientes de UTI que necessitam de ventilação mecânica (VM), verdadeiros benefícios e o momento ideal da confecção da traqueostomia permanecem controversos<sup>7</sup>. Diversos estudos apontam que este procedimento seria capaz de reduzir a mortalidade dos pacientes internados em UTI, assim como a mortalidade hospitalar<sup>8-10</sup>. Entretanto, quando realizada após 21 dias de intubação está associada à maior taxa de insucesso do desmame da VM, maior permanência na UTI e maior mortalidade<sup>11</sup>.

A traqueostomia percutânea realizada na UTI é uma alternativa satisfatória, com baixo índice de complicações e ajuda a reduzir a intensidade do apoio ventilatório, devendo ser considerada uma opção para pacientes críticos<sup>12-14</sup>. Deve-se levar em consideração que o transporte de pacientes em VM para o centro cirúrgico não é isento de risco<sup>3</sup>. Quando realizada por uma equipe treinada, a traqueostomia é um procedimento rápido e seguro.

A traqueostomia precoce (TP) pode ser definida como a realizada em até 48 horas do início da VM<sup>5</sup>. Em outros estudos também foi considerada aquela feita em até 13 dias<sup>15</sup>.

No entanto, a prática desse procedimento ainda é controversa, devido à inexistência de diretrizes para selecionar qual paciente se beneficiaria do procedimento, assim como o período ideal para sua realização. Estes fatores colaboram para que sua realização seja baseada em aspectos clínicos subjetivos, transformando-a em decisão individual de cada serviço ou do próprio intensivista<sup>6</sup>.

Muito tem se estudado sobre estes procedimentos, anteriormente alternativos e atualmente habituais, principalmente em ambientes de UTI, seja quanto a sua indicação, condição técnica

e complicações associadas. Portanto o objetivo desse estudo foi descrever, em centro único, o perfil e a evolução dos pacientes submetidos à traqueostomia em relação ao período em que foi realizada; além de comparar o tempo de internação, de VM, escore APACHE II e a mortalidade, entre a intubação orotraqueal, traqueostomia precoce e tardia.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) sob protocolo nº 09.570.4.01 III, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, realizou-se este estudo do tipo *coorte* retrospectiva o qual incluiu 121 pacientes internados na UTI adulto do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), na cidade de Tubarão, SC, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009. Os pacientes foram escolhidos aleatoriamente, em amostras por conglomerados de acordo com cada mês de internação no período. Cada mês foi utilizado como um conglomerado na lista de pacientes internados, e então, sorteados de acordo com o percentual de representatividade na população total de internados neste setor.

Dos pacientes incluídos no estudo foram analisadas as variáveis como sexo, idade, necessidade de tubo orotraqueal (TOT), tempo de TOT, traqueostomia, dia do procedimento, uso de VM, tempo de VM, valor do hematócrito e hemoglobina, gasometria, temperatura axilar, presença de complicações, pneumonia, úlcera de decúbito, hemocultura, ITU (infecção do trato urinário), tempo de UTI, índice APACHE II, risco de óbito pelo APACHE II e óbito na UTI através de um protocolo desenvolvido para este estudo.

As complicações foram consideradas quando ocorreram após um período superior às 48h da instalação da VM. A pneumonia associada à VM foi definida como uma nova imagem radiológica, e/ou mudanças na característica da secreção traqueal<sup>6</sup>.

A traqueostomia precoce foi definida como aquela realizada em período inferior ou equivalente a 13 dias de início de VM e tardia, após 13 dias<sup>6</sup>.

As variáveis estudadas foram descritas utilizando-se proporções, medidas de tendência central e dispersão. Os dados foram armazenados no programa Epidata 3.1 e transferidos para análise no programa SPSS 15.0.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste Qui-quadrado de Pearson e o teste *t* Student. O teste de Análise de Variância (ANOVA) de uma via foi utilizado com *Post-Hoc* de Tukey para comparações de médias. Foi realizada análise multivariada pelo método de regressão de Cox, com a variável "tempo" definida pelo tempo de internação na UTI. O nível de significância adotado foi de 95%.

## RESULTADOS

Dos 121 pacientes incluídos no estudo 64,5% eram do sexo masculino, com média de idade de 56,5 anos, 86,8% dos pacientes fizeram uso de tubo orotraqueal permanecendo em média por 8,72 dias; 25,9% necessitaram de traqueostomia, sendo a média de dias para esta intervenção de 11,32 dias (Tabela 1).



Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	78	64,5
Feminino	43	35,5
Idade	Média = 56,53	±17,96
Uso de TOT	105	86,8
Tempo de TOT	Média = 8,72	±5,58
Traqueostomia	30	25,9
Dia da Traqueostomia	11,32	±4,25
Grupo		
Tubo orotraqueal	75	62,0
Traqueostomia precoce	19	15,7
Traqueostomia tardia	11	9,1
Sem tubo orotraqueal	16	13,2
Motivo		
Respiratório	20	16,5%
Cardiovascular	16	13,2%
Pós-operatório	34	28,1%
Sepse	4	3,3%
Neurológico	36	29,8%
Metabólico/renal	11	9,1%
Ventilação mecânica	105	86,8
Tempo de ventilação	Média = 13,59 dias	±15,03
Hematócrito	Média = 35,26%	±6,55
Hemoglobina	Média = 11,68 g/dL	±2,03
Complicações	73	60,3
Pneumonia	37	50,7
Úlcera	21	28,8
Infecção do trato urinário	21	28,8
Hemocultura	13	10,7
Tempo de UTI	Média = 13,63 dias	±15,0
Risco de óbito	Média = 15,56%	±10,59
APACHE II	Média = 10,51 pontos	± 4,93
Óbito	44	36,4

TOT = tubo orotraqueal

APACHE = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

Da amostra 62,8% dos pacientes foram intubados, 14,9% realizaram traqueostomia antes de 13 dias, 9,1% foram submetidos à traqueostomia tardia (após 13 dias) e 13,2% não necessitaram de via aérea artificial. Os motivos que mais levaram a internação foram problemas neurológicos com 29,8%, seguido do pós-operatório com 28,1% dos casos.

Dos prontuários analisados 86,8% estiveram em VM e a média de tempo necessária foi de 13,59 dias. Em relação às internações 60,3% dos pacientes apresentaram algum tipo de complicação; sendo 50,7% pneumonia, 28,8% úlcera de decúbito e 28,8% de ITU.

O tempo médio de internação na UTI foi de 13,63 dias. A média da pontuação obtida no índice APACHE II foi de 10,51 pontos, sendo o risco de óbito médio de 15,56%. A taxa de mortalidade no período foi de 36,4% (Tabela 1).

A tabela 2 mostra o risco bruto de fatores associados ao óbito. De todos os fatores descritos, apenas o desenvolvimento de pneumonia associada à VM não se apresentou associado de maneira significativa com a mortalidade. Dos outros fatores, uso de TOT, ventilação pulmonar mecânica e desenvolvimento de complicações foram os mais fortemente associados ao óbito.

Tabela 2 - Análise bivariada de fatores associados ao óbito

Variáveis	RR	IC 95%	Valor de p
Sexo feminino	1,47	1,05 – 2,05	0,017*
Uso de TOT	7,12	1,05 – 48,34	< 0,001*
VPM	7,12	1,05 – 48,34	< 0,001*
Complicações	2,23	1,22 – 4,08	0,004*
PAVM	1,13	0,73 – 1,74	0,336

\*p &lt; 0,05

TOT = tubo orotraqueal; VPM = ventilação pulmonar mecânica; PAVM = pneumonia associada à ventilação mecânica

A análise multivariada demonstrou que os fatores associados independentemente à mortalidade foram sexo feminino e realização de traqueostomia. Controlado para todos os fatores descritos na tabela, a traqueostomia se apresentou como fator de proteção para mortalidade, independente do tempo de sua realização. O sexo feminino se manteve associado à mortalidade de maneira independente mesmo após o ajuste para as variáveis clínicas. As outras variáveis do modelo multivariado de Cox perderam efeito após o ajuste (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise multivariada de regressão de Cox para fatores associados à mortalidade intra-hospitalar

Variáveis	HR	IC95%	Valor de p
Sexo feminino	2,256	1,093 – 4,657	0,028*
Idade	1,018	0,995 – 1,041	0,13
Grupo			
Tubo orotraqueal	ref		
Traqueostomia precoce	0,297	0,110 – 0,805	0,017*
Traqueostomia tardia	0,220	0,077 – 0,630	0,005*
PAVM	2,866	0,807 – 10,184	0,104
Úlcera	0,429	0,153 – 1,204	0,108
Infecção do trato urinário	0,424	0,146 – 1,236	0,116
Complicações	1,409	0,347 – 5,715	0,631
APACHE II	1,027	0,945 – 1,116	0,527

\*p < 0,05; HR – *hazard ratio*; IC95% – intervalo de confiança de 95%APACHE = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

Em média, as traqueostomias precoce e tardia aumentaram o tempo de internação na UTI em mais de duas semanas (p < 0,0001) (Tabela 4). Ainda, a traqueostomia precoce aumentou, em média, 19,55 ± 3,35 dias e a tardia em 16,08 ± 4,12 dias, o tempo de VM em relação aos pacientes em intubação orotraqueal (dados não apresentados).

Tabela 4 – Diferença no tempo de internação na UTI de acordo com o grupo

Grupos	Média (dias)	Diferença Média	Valor de p
Tubo orotraqueal	9,67 ± 7,15	ref	
Traqueostomia precoce	30,17 ± 28,39	+20,49	<0,0001*
Traqueostomia tardia	26,45 ± 7,52	+16,78	<0,0001*
Sem tubo orotraqueal	5,06 ± 3,67	-4,60	<0,540

\*p &lt; 0,05

## DISCUSSÃO

A incidência de traqueostomia em outros estudos variou entre 10%<sup>16-18</sup> e 16,8%<sup>6</sup> dos pacientes internados nas UTI. No presente estudo obteve-se uma incidência de 24,8%, podendo ser jus-

tificado pelo elevado número de internações na UTI por causas neurológicas e respiratórias, uma vez que estas demandam tempo prolongado de ventilação mecânica<sup>6,19</sup>.

A média de internação foi de 13,63 dias, resultado semelhante ao de uma metanálise onde o tempo médio de internação foi de  $15,3 \pm 9$  dias<sup>20</sup>.

O tempo médio em VM utilizado pelos pacientes deste estudo (13,5 dias) apresentou-se muito acima do encontrado em outros estudos<sup>21</sup>, inclusive de pacientes acima de 75 anos (mediana =  $4,2 \pm 2,1$  dias), além dos pacientes com idade inferior a este ponto de corte (mediana =  $6,4 \pm 3$  dias). A diferença entre esses valores e os da literatura pode ter sido devido aos *outliers* do presente estudo, com valores acima de 100 dias em dois pacientes da amostra. Estudo brasileiro<sup>6</sup> encontrou aumento significativo tanto no tempo de VM (+ 21,34 dias) quanto no tempo de internação (+ 20,36 dias) com o uso de traqueostomia.

O resultado obtido em média pelos critérios de APACHE II foi de 10,51 pontos neste estudo. Resultado divergente foi encontrado em outro estudo<sup>22</sup> com 87 pacientes onde o APACHE II foi de  $17,9 \pm 6,33$ . Isso pode ser explicado porque no atual estudo foram excluídas duas variáveis do escore: a escala de coma de Glasgow e a pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> devido a falta de informações nos prontuários.

Outro aspecto relevante é que o hospital em questão é serviço de referência em alta complexidade do Sistema Único de Saúde (SUS). O perfil epidemiológico dos pacientes estudados se caracteriza por pacientes com alta gravidade devido à escassez de UTI na região, resultando em pacientes muitas vezes admitidos já com tratamento iniciado com VM, níveis pressóricos corrigidos por aminas vasoativas e correção de distúrbios metabólicos, subestimando a análise do escore APACHE II de entrada.

A mortalidade em pacientes internados na UTI do HNSC foi de 36,4%. Em um hospital de Belo Horizonte<sup>22</sup> a mortalidade foi semelhante: 40,2%. Estudos internacionais apresentaram taxas de mortalidade inferiores aos estudos nacionais, entre 12,4<sup>9</sup> e 20%<sup>19</sup>. A diferença na taxa de mortalidade entre os estudos nacionais e internacionais pode residir tanto no nível primário de assistência à saúde, os quais poderiam ter impacto positivo na prevenção de complicações, como na diferença tecnológica entre os centros estrangeiros, alterando seus desfechos.

São discutidos ainda, os benefícios que a traqueostomia precoce poderia trazer para o paciente. Griffiths e col. observaram em metanálise que a traqueostomia precoce reduziu significativamente o tempo de ventilação artificial e o tempo de permanência na UTI, porém não alterando significativamente a mortalidade<sup>20</sup>. Esse resultado é conflitado por outro estudo que aponta maior conforto como único benefício concedido pela realização da traqueostomia em uma população geral de pacientes em UTI<sup>8</sup>. Ainda, em outros estudos, os pacientes submetidos à traqueostomia apresentaram maior tempo médio de permanência na UTI e maior taxa de mortalidade nas enfermarias<sup>6,10</sup>. Estes últimos corroboram os resultados do presente estudo quanto ao tempo de internação e conforto do paciente, porém diferindo pela redução da mortalidade apresentada como fator independente na análise multivariada.

A traqueostomia é um procedimento eletivo, podendo ser realizado de forma cirúrgica convencional, em centro cirúrgico, ou mesmo na UTI à beira do leito. É sabido que os riscos de com-

plicações de uma traqueostomia realizada de urgência são de duas a cinco vezes maiores do que em situações eletivas, portanto não é um método a ser utilizado na urgência. A exceção se faz em um ambiente de terapia intensiva, quando a saída do paciente daquele local pode trazer riscos. É factível, então, a realização da traqueostomia à beira do leito de uma UTI, desde que as condições cirúrgicas sejam estabelecidas no local<sup>5-7</sup>.

Em uma amostra de pacientes vítimas de trauma cranioencefálico, foi descrito uma redução significativa no tempo de VM e uma tendência para redução do tempo de internação hospitalar. Entretanto não houve diferenças na incidência de pneumonia e na mortalidade de acordo com o tempo de realização da traqueostomia. A definição de precocidade adotada por aqueles autores variou de menos de 6 dias, de 7 a 11 dias e mais de 12 dias como tardia<sup>7</sup>.

Estudos apontam que a realização mais precoce do procedimento pode prevenir complicações decorrentes da intubação traqueal, tais como: ulceração da mucosa, edema de laringe, disfunção da mecânica respiratória e, em menor escala, a ocorrência de estridor laríngeo pós-extubação<sup>12</sup>.

Estudo sistemático concluiu que não há evidências suficientes para embasar o pressuposto de que o tempo da traqueostomia afeta a duração da VM ou a extensão da lesão na via aérea em pacientes graves<sup>6</sup>. Em metanálise a traqueostomia precoce reduziu significativamente o tempo de ventilação artificial (média ponderada de diferença de -8,5 dias, IC de 95% -15,3 a -1,7) e o tempo de permanência na UTI (-15,3 dias)<sup>20</sup>. Pode-se notar que a indicação de traqueostomia está de acordo com os parâmetros internacionais no local do estudo e há uma gama de fatores associados ao manuseio de diferentes populações para as quais a traqueostomia precoce tende a ser preconizada rotineiramente (persistência de lesão pulmonar, coma, trauma cranioencefálico moderado a grave, dentre outros), apesar da heterogeneidade de informações na literatura, incluindo as metanálises.

Algumas das limitações deste estudo envolveram a análise retrospectiva de amostra de banco de dados e revisão de prontuário não permitindo a coleta integral de variáveis importantes como nível sensorial, parâmetros ventilatórios e estado nutricional bem como a inclusão de diversos grupos heterogêneos na análise final dos dados.

## REFERÊNCIAS

1. Hesham H. Traqueostomia. In: Irwin R, Rippe J, (editores). Manual de terapia intensiva. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p. 56-9.
2. Fikkers B, Fransen G, van der Hoeven J, et al. Tracheostomy for long-term ventilated patients: a postal survey of ICU practice in The Netherlands. Intensive Care Med 2003;29(8):1390-3.
3. Vianna A. Tracheostomy in patients on mechanical ventilation: when is it indicated? J Bras Pneumol 2007;33(6):37-8.
4. Bub R, Avilla R, Campos J. Intubação traqueal e traqueostomia. In: Knobel E, (editor). Condutas no paciente grave. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 1409-21.
5. Goldwasser R, Farias A, Freitas E, et al. Desmame e interrupção da ventilação mecânica. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. Rev Bras Ter Intensiva 2007;19(3):384-92.
6. Aranha S, Mataloun S, Moock M, et al. Estudo comparativo entre traqueostomia precoce e tardia em pacientes sob ventilação mecânica. Rev Bras Ter Intensiva 2007;19(4):444-9.

7. Pasini R, Fernandes Y, Araújo S, et al. A influência da traqueostomia precoce no desmame ventilatório de pacientes com traumatismo crânio encefálico grave. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007;19(2):176-81.
8. Blot F, Similowski T, Trouillet J, et al. Early tracheotomy versus prolonged endotracheal intubation in unselected severely ill ICU patients. *Intensive Care Med* 2008;34(10):1779-87.
9. Freeman BD, Borecki IB, Coopersmith CM, et al. Relationship between tracheostomy timing and duration of mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33(11): 2513-20.
10. Combes A, Luyt CE, Nieszkowska A, et al. Is tracheostomy associated with better outcomes for patients requiring long-term mechanical ventilation? *Crit Care Med* 2007;35(3):802-7.
11. Salcedo O, Frutos-Vivar F. Tracheostomy in ventilated patients. What do we do it for? *Med Intensiva* 2008;32(2):91-3.
12. Hsu CL, Chen KY, Chang CH, et al. Timing of tracheostomy as a determinant of weaning success in critically ill patients: a retrospective study. *Crit Care* 2005;9(1):R46-52.
13. Madero Pérez J, Vidal Tegedor B, Abizanda Campos R, et al. Percutaneous tracheostomy in ventilated patients. *Med Intensiva* 2007;31(3):120-5.
14. Terra RM, Fernandez A, Bammann RH, et al. **Open bedside tracheostomy: routine procedure for patients under prolonged mechanical ventilation.** *Clinics* 2007;62(4):427-32.
15. Perfeito JA, Mata CA, Forte V, et al. Tracheostomy in the ICU: is it worthwhile? *J Bras Pneumol* 2007;33(6):687-90.
16. Kollef MH. Tracheostomy for respiratory failure: we need more answers. *Chest* 2004;125(1):7-9.
17. Fischler L, Erhart S, Kleger GR, et al. Prevalence of tracheostomy in ICU patients. A nation-wide survey in Switzerland. *Intensive Care Med* 2000;26(10):1428-33.
18. Cox CE, Carson SS, Holmes GM, et al. Increase in tracheostomy for prolonged mechanical ventilation in North Carolina, 1993-2002. *Crit Care Med* 2004;32(11):2219-26.
19. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguía C, et al. **Outcome of mechanically ventilated patients who require a tracheostomy.** *Crit Care Med.* 2005;33(2):290-8.
20. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, et al. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ* 2005;330(7502):1243.
21. Ely EW, Evans GW, Haponik EF. Mechanical ventilation in a cohort of elderly patients admitted to an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1999;131(2):96-104.
22. Oliveira CD, Peixoto LC, Nangino GO, et al. Aspectos epidemiológicos de pacientes traqueostomizados em unidade de terapia intensiva adulto de um hospital de referência ao Sistema Único de Saúde em Belo Horizonte. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010;22(1):47-52.

# Perfil epidemiológico de pacientes com baciloscopia positiva para tuberculose pulmonar\*

## *Epidemiological profile of patients with positive sputum smears for pulmonary tuberculosis*

Ilma Maria Guimarães Viana<sup>1</sup>, Naime Sauaia<sup>2</sup>, Bismarck Ascar Sauaia<sup>3</sup>, Silvio Gomes Monteiro<sup>4</sup>, Patrícia de Maria Silva Figueiredo<sup>4</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A tuberculose (TB) é uma doença de amplitude mundial, tão antiga quanto a humanidade. Estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas no Brasil estejam infectadas com o *M. tuberculosis*. O estudo da epidemiologia da tuberculose pulmonar possibilita melhor compreensão sobre o comportamento da doença e sua manutenção na comunidade, ajudando a estimar o impacto das medidas de controle aplicadas. O objetivo deste estudo foi traçar o perfil epidemiológico dos pacientes com baciloscopia positiva, atendidos em um centro de referência para o tratamento desta doença.

**MÉTODO:** Realizou-se estudo retrospectivo e descritivo, em que foram observadas 53 fichas de pacientes com baciloscopia positiva para tuberculose pulmonar atendidos em centro especializado no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2008, com análise das associações da baciloscopia com as variáveis: sexo, faixa etária, grau de positividade e o tipo de alta.

**RESULTADOS:** Observou-se que não houve diferença significativa em ambos os sexos acometidos pela tuberculose pulmonar. A faixa etária mais acometida foi entre 16 e 31 anos com 17 (69,2%) e 15 (55,5%), respectivamente, dos casos entre homens e mulheres. A maioria dos pacientes 30 (56,6%) apresentou diagnóstico positivo BAAR+. No presente estudo, chama a atenção o fato de que apenas 71,6% dos pacientes completaram o tratamento e foram avaliados como alta por cura comprovada.

**CONCLUSÃO:** A investigação possibilitou conhecer as características da TB na população estudada, além de avaliar, indiretamente, o serviço de saúde dirigido ao controle da doença.

**Descritores:** Baciloscopia positiva, Perfil epidemiológico, Tuberculose pulmonar.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Tuberculosis (TB) is a world widespread illness, as ancient as humanity. An estimated 50 million Brazilians are infected with *M. tuberculosis*. Epidemiological studies on TB give better comprehension on this pathology behavior and its dynamics of transmission within communities, thus helping estimate the impact of the applied control measures in these settings. This study main goal was to draw an epidemiological profile of patients with positive bacilloscopy admitted at a public pulmonary TB specialty hospital for treatment.

**METHOD:** 53 reports with information on patients admitted in pulmonary tuberculosis (TB) specialty public hospital from January 2005 until December 2008 were analyzed. In order to support this and other studies as well, we conducted a retrospective and descriptive study which analyzed associations between bacilloscopy and variables such as sex, age group, BAAR positivity and reasons for patients' discharge.

**RESULTS:** There were no significant differences among male and female patients with positive bacilloscopy. The predominant age group of patients with positive bacilloscopy to pulmonary TB was 16 to 31 year-olds with 17 (69.2%) and 15 (55.5%), respectively between males and females. Most of the patients (n = 30; 56.6%) presented BAAR+. In this study, only 71.6 % the patients finished the treatment and got discharged by cure.

**CONCLUSION:** This investigation permits an improved understanding of the characteristics of tuberculosis in the study population and enables an indirect evaluation of health service treatment of this disease.

**Keywords:** Epidemiological profile, Positive bacilloscopy, Pulmonary tuberculosis.

### INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença de amplitude mundial, cujo principal agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*, identificado em 1882 por Robert Koch. Esta doença pode resultar da

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

2. Bioquímica da Prefeitura Municipal de São Luis. São Luis, MA, Brasil

3. Professor Mestre do Centro Universitário do Maranhão, São Luis, MA, Brasil

4. Professor Doutor do Mestrado em Biologia Parasitária do Centro Universitário do Maranhão, São Luis, MA, Brasil

Apresentado em 15 de abril de 2010

Aceito para publicação em 26 de outubro de 2010

Endereço para correspondência:

Dra. Patrícia de Maria Silva Figueiredo

Av. Josué Montello 1 – Renascença II

65075-120 São Luis, MA.

E-mail: figueiredo.patricia@gmail.com



reativação de uma primo-infecção passada ou pode ser decorrente de uma infecção recentemente adquirida<sup>1</sup>. Segundo estimativas recentes, um terço da população mundial está infectado com o *M. tuberculosis*<sup>2</sup>.

O bacilo pode ser inalado na forma de partículas contaminadas provenientes da saliva, tosse ou espirro, alcançando os alvéolos pulmonares onde desenvolve a doença pulmonar<sup>5</sup>.

Em geral, excluída a influência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), aproximadamente 80% dos adultos apresentam-se exclusivamente com doença parenquimatosa pulmonar, 15% com doença extrapulmonar e 5% com atividade simultânea da doença de localização intra e extratorácica<sup>6</sup>. Embora o surgimento da doença em países desenvolvidos esteja associado ao surgimento do HIV, a incidência da TB tem declinado recentemente. Atualmente, a TB é uma doença primariamente relacionada às classes menos favorecidas, como evidenciado pelo fato de que 85% dos casos estarem concentrados em países em desenvolvimento<sup>2</sup>.

A TB pulmonar é um problema mundial de saúde pública, pois o *M. tuberculosis* infecta aproximadamente um terço da população mundial, destacando-se dessa forma como uma das mais significativas causas de morte por doença infecciosa no mundo entre indivíduos adultos, principalmente na faixa etária entre 15 e 49 anos<sup>7,8</sup>.

Como no resto do mundo, a TB no Brasil acomete mais indivíduos nas fases mais produtivas da vida e em todas as classes sociais, embora mais frequentemente nas menos favorecidas financeiramente. Estima-se que mais de 50 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *M. tuberculosis*, com aproximadamente 85 mil novos casos por ano e 5 mil óbitos anuais<sup>3,4</sup>.

Após longo período de latência, a TB pulmonar reapareceu nos anos 1980 tendo, como pano de fundo para explicar o seu retorno, tanto a sua presença em indivíduos com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), quanto os problemas conjunturais ligados à política econômica neoliberal que aumentou a diferença entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, favorecendo a sua inserção nesse abismo social<sup>9</sup>.

O Brasil apresenta o mais elevado número de casos da América Latina, sendo o 15º país do mundo com maior incidência de TB<sup>10</sup>. Vários fatores como taxas de natalidade e mortalidade elevadas, rápido aumento da população, com importante aumento migratório, com concentrações nas áreas urbanas em condições precárias intervêm para manter a doença no país<sup>11</sup>.

Observando com mais atenção dados locais, percebe-se a incidência em torno de 30% do total do país ou 23.000 infectados anualmente no Nordeste. Desses, observa-se, no Maranhão, em torno de 3.500 portadores de TB todo ano<sup>12</sup>.

Geralmente a tuberculose é diagnosticada pela detecção de bacilos de Koch no exame microscópico e através da cultura do escarro, urina, do fluido cérebrosespinal, além de radiografia do tórax e teste tuberculínico<sup>13</sup>. Uma vez que leva de 3 a 8 semanas para cultivar e identificar as espécies, o tratamento da maior parte dos pacientes tem início antes do estabelecimento do diagnóstico definitivo. O diagnóstico geralmente se dá com base em uma liga composta por fatores da anamnese, epidemiológicos, radiológicos, análise de tecidos ou secreções e achados microscópicos<sup>6</sup>.

O diagnóstico de TB pulmonar é confirmado por baciloscopia e cultura do escarro, com base nos dados clínico-epidemiológicos e

no resultado dos exames complementares<sup>14</sup>.

A epidemiologia da tuberculose é o estudo das interações entre o bacilo e o homem em seu meio ambiente. Tais informações epidemiológicas possibilitam melhor compreensão sobre o comportamento da doença e sua manutenção na comunidade, e ajuda a estimar o impacto das medidas de controle aplicadas<sup>11</sup>.

A escolha do tema veio a partir da observação de que a TB pulmonar é uma doença oportunista comum, com altos índices de crescimento no Brasil nos últimos anos e este estudo teve como propósito analisar os dados epidemiológicos dos pacientes com baciloscopia positiva.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Maranhão da UNICEUMA, (Processo nº 00193/09), realizou este estudo descritivo, retrospectivo, observacional com variáveis quantitativas, desenvolvido no Centro de Saúde Dr. Genésio Rego centro de referência para o diagnóstico e tratamento da tuberculose no município de São Luis, MA. A população foi composta por 53 pacientes com baciloscopia positiva cadastrada no Programa de Tuberculose, diagnosticados no período de 2005 a 2008. O instrumento da pesquisa utilizado foi a análise documental com variáveis classificatórias (sexo, idade, grau de infecção, etc.). Os dados obtidos foram analisados através do programa BioEstat 5.0<sup>15</sup>. A associação das variáveis classificatórias (faixa etária, baciloscopia e motivo da saída) e o sexo dos pacientes foram verificados por meio do teste de Qui-quadrado de independência ( $\chi^2$ ) e os resultados apresentados na forma de tabelas. O nível de significância aplicado em todos os testes foi de 5%, ou seja, considerou-se significativo quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A tabela 1 apresenta que na faixa etária entre 16 e 31 anos com ( $n = 17$ ; 65,38%) e ( $n = 15$ ; 55,55%), respectivamente no sexo masculino e feminino foram observados o maior número de pacientes com baciloscopia positiva. Como pode ser observado, não foi encontrada uma relação significativa entre sexo e faixa etária ( $\chi^2 = 0,799$   $p = 0,8498$ ), ou seja, a proporção das faixas etária dos pacientes bacilíferos investigados entre os sexos não difere.

Tabela 1 – Distribuição de baciloscopia positiva para a tuberculose pulmonar, na relação de prevalência estabelecida com o sexo e a idade

Faixa etária (anos)	Homens		Mulheres	
	n	%	n	%
0 a 15	1	3,85	1	3,70
16 a 31	17	65,38	15	55,55
32 a 47	5	19,23	8	29,64
≥ 48	3	11,54	3	11,11
Total	26	100	27	100

$\chi^2 = 0,799$   $p = 0,8498$

Quanto ao grau de positividade dos 53 pacientes analisados apenas dois apresentaram diagnóstico positivo BAAR ++++ (quatro cruces), tanto na primeira como na segunda amostra coletadas. A

maioria dos pacientes 30 (56,6%) apresentou diagnóstico positivo BAAR+ (uma cruz) (Tabela 2). Estatisticamente não foi encontrada uma relação significativa ( $\chi^2 = 3,96$   $p = 0,2658$ ) entre o número de bacilos álcool ácido resistente encontrado por campo e o sexo dos pacientes investigados.

Tabela 2 – Distribuição de baciloscopia positiva para a tuberculose pulmonar (número de cruzes), na relação de prevalência estabelecida com o sexo.

Positividade	Homens		Mulheres	
	n	%	n	%
BAAR* +	17	65,38	13	48,15
BAAR ++	4	15,39	8	29,63
BAAR +++	5	19,23	4	14,81
BAAR ++++	-	-	2	7,40
Total	26	100	27	100

\*Número de bacilos álcool ácido-resistentes encontrados por campo de acordo com Brasil (1994): + = menos de 1 BAAR por campo num total de 100 campos lidos; ++ = de 1 a 10 BAAR por campo em 50 campos lidos; +++ = mais de 10 BAAR por campo num total de 20 campos lidos; ++++ = mais de 05 BAAR por campo num total de 10 campos lidos.

$\chi^2 = 3,96$   $p = 0,2658$

A tabela 3 apresenta que os maiores percentuais estão relacionados, com saída por cura comprovada com (n = 17; 65,38%) para homens e (n = 18; 66,67%) para mulheres. Estatisticamente, não foi encontrada uma relação significativa ( $\chi^2 = 3,763$   $p = 0,4390$ ) entre o motivo da saída do tratamento e o sexo dos pacientes investigados.

Tabela 3 – Distribuição de baciloscopia positiva para a tuberculose pulmonar, na relação de prevalência estabelecida entre o motivo de saída do tratamento e o sexo

Motivo da Saída	Homens		Mulheres	
	n	%	n	%
Cura comprovada	17	65,38	18	66,67
Cura comprovada e transferência	1	3,85	2	7,41
Abandono do tratamento	4	15,37	1	3,70
Transferência	2	7,70	5	18,52
Em tratamento	2	7,70	1	3,70
Total	26	100	27	100

$\chi^2 = 3,763$   $p = 0,4390$

## DISCUSSÃO

Os resultados observados neste estudo apontaram o controle inadequado da doença, pois o elevado percentual de adultos jovens bacilíferos, indica a ocorrência de transmissão recente semelhante ao encontrado na literatura<sup>9,10</sup>. Esse padrão epidemiológico difere do encontrado em países onde a doença está mais bem controlada e a população idosa é a mais acometida, em decorrência de exposição no passado<sup>16</sup>. A similaridade dos índices obtidos entre ambos os sexos contraria o perfil observado em outros estudos sobre tuberculose<sup>17</sup>.

No presente estudo chama a atenção o fato de que apenas 71,6% dos pacientes completaram o tratamento e foram avaliados como alta (cura comprovada) (Tabela 3). Tal resultado sugere que os serviços de saúde locais devem rever as estratégias de monito-

ramento durante o tratamento da TB até a cura comprovada. Levando em conta tais casos, certifica-se que a frequência de desfecho favorável no tratamento da tuberculose, 71,2%, está acima da relatada para os vários municípios brasileiros<sup>14, 18</sup>, mas fora da meta do plano emergencial para o controle da tuberculose no Brasil (percentual ideal de 85%)<sup>19</sup>.

Quanto ao tipo de saídas indesejáveis (o abandono e as transferências) (Tabela 3), verificou-se que as saídas consideradas indesejáveis, foram de pacientes com baixa positividade na baciloscopia, entretanto tal fato é preocupante, pois esses pacientes constituem fonte propagadora da doença. Diagnosticar um paciente com TB, particularmente um bacilífero (que ao tossir, elimina bacilos no ar ambiente), e tratá-lo corretamente, curando-o, é eliminar uma fonte de infecção. Reduzir as fontes de infecção quebra a cadeia de transmissão da doença e diminui o problema da tuberculose na comunidade<sup>2,20</sup>.

## CONCLUSÃO

Os resultados obtidos possibilitaram conhecer as características dos pacientes com baciloscopia positiva e avaliar, de forma indireta, a qualidade do Programa de Controle da Tuberculose do serviço municipal de saúde de São Luis, expressa na elevada taxa de cura e baixo índice de abandono do tratamento para a doença.

## REFERÊNCIAS

1. Ferreira AAA, Queiróz KCS, Kerginaldo PT, et al. Os fatores associados à tuberculose pulmonar e a baciloscopia. *Rev Bras Epidemiol* 2005;8(2):142-9.
2. Ruffino-Neto A. Tuberculose: A calamidade negligenciada. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(1):51-8.
3. Hijjar MA, Gerhardt G, Teixeira GM, et al. Retrospect of tuberculosis control in Brazil. *Rev Saude Publica* 2007;41(Suppl 1):50-8.
4. Mendes JM, Fonseca Lde S, Lourenço MC, et al. A retrospective study of the epidemiological aspects of tuberculosis in the Complexo de Manguinhos, an urban slum area in Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2001. *J Bras Pneumol* 2007;33(4):443-7.
5. Colombrini MRC, Mucke RME, (editores). *Enfermagem em infectologia: cuidados com o paciente internado*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 261.
6. Kritiski AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose: do ambulatório à enfermaria. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 79-81.
7. Tarantino AB. *Doenças pulmonares*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p. 329-37.
8. Barroso Pereira JC. Comparative analyses between tuberculids and extrapulmonary tuberculosis – Another face for Mycobacterium tuberculosis. *Rev Port Pneumol* 2008;14(3):391-407.
9. Dalcolmo MP. **AIDS e tuberculose: novo problema, velho problema** [editorial]. *J Pneumol* 2000;26(2):V-VI.
10. Paixão LM, Gontijo ED. Profile of notified tuberculosis cases and factors associated with treatment dropout. *Rev Saude Publica* 2007;41(2):205-13.
11. Kritiski AL, Souza GRM, Conde MB, ET al. Tuberculose e micobacterioses. In: Aidé MA, Cardoso AP, Rufino R, et al. *Pneumologia: aspectos práticos e atuais*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 167-83.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Encerramento dos casos de tuberculose no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2007.
13. Sant'Anna CC. Diagnóstico da tuberculose pulmonar e extrapulmonar. In: Sant'Anna CC, (editor). Tuberculose na infância e na adolescência. Rio de Janeiro: Atheneu; 2002. p. 69-82
14. Nogueira PA, Abrahão RMCM, Malucelli MIC. Baciloscopia de escarro em pacientes internados nos hospitais de tuberculose. Rev Bras Epidemiol 2004;7(1):54-63.
15. Ayres M, Ayres Jr M, Ayres DL, et al. BioEstat Versão 5.0. Sociedade Civil Mimirauá, MCT-CNPq, Belém, PA; 2007.
16. Ohmori M, Ishikawa N, Yoshiyama T, et al. **Current epidemiological trend of tuberculosis in Japan.** Int J Tuberc Lung Dis 2002;6(5):415-23.
17. de Lima MB, Mello DA, Morais AP, et al. **Non-adherence to tuberculosis treatment: a study on perceptions and knowledge of the disease and evaluation of health services from the patient perspective.** Cad Saude Publica 2001;17(4):877-85.
18. Albuquerque MF, Leitão CC, Campelo AR, et al. Prognostic factors for pulmonary tuberculosis outcome in Recife, Pernambuco, Brasil. Rev Panam Salud Publica 2001;9(6):368-74.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Manual de normas para o controle da tuberculose. 4 ed. Brasília, DF. Ministério da Saúde; 1995.
20. Oliveira HB, Moreira Filho Dde C. Tuberculosis recurrence and its risk factors. Rev Panam Salud Publica 2000;7(4):232-41.

# Impacto de um modelo de tratamento não farmacológico para diabetes e hipertensão no município de Rincão: projeto saúde e vida\*

*Impact of a model of non-pharmacological treatment to diabetes mellitus and hypertension in Rincão: health and life project.*

Luis Antonio Donini Filho<sup>1</sup>, Flavia Augusta Donini<sup>2</sup>, Carolina Baraldi Araujo Restini<sup>3</sup>

\*Recebido da Unidade Básica de Saúde do Município de Rincão, SP.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** As condições crônicas não transmissíveis representam a principal causa de mortalidade e incapacidade em todo mundo. Entre elas, o diabetes *mellitus* (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) representam 59% dos 56,5 milhões de óbitos anuais. O objetivo deste estudo foi demonstrar o efeito do tratamento não farmacológico no controle do DM e HAS, propondo um modelo de abordagem aos pacientes.

**MÉTODO:** Através do “Projeto Saúde e Vida”: grupo de apoio aos portadores de DM e HAS no município de Rincão composto por dois graduandos de Medicina, um de educação física e um de enfermagem, sob orientação de um professor, realizaram palestras, atividade física, aferição de pressão arterial e glicemia na Unidade Básica de Saúde (UBS), além de orientar atividade física regular e dieta específica.

**RESULTADOS:** Setenta e quatro pacientes voluntários portadores de DM e HAS foram seguidos no período de abril de 2005 a junho de 2006, dos quais 36 frequentaram mais de cinco encontros, havendo melhora pressórica em 25 pacientes (69,4%) e melhora glicêmica em 24 pacientes (66,7%). Entre o grupo com menos de cinco encontros (38 pacientes) 19 pacientes (55,9%) tiveram melhora pressórica e 15 pacientes (54,29%) tiveram melhora glicêmica.

**CONCLUSÃO:** O projeto mostrou o impacto positivo de ações simples, porém constantes, no controle do DM e HAS podendo servir de modelo para atuação de profissionais de saúde de UBS.

**Descritores:** Centros de saúde, Diabetes *mellitus*, Hipertensão, Saúde pública, Terapêutica.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The chronic diseases with a non-contagious origin such as heart diseases, cancer, and diabetes became increasingly prevalent over the last century. Today, diabetes mellitus (DM) and high systemic blood pressure (SBP) represent 59% of 56.5 million deaths a year. The aim of this study was to demonstrate the effects of non-pharmacological interventions in order to control the progression of these diseases.

**METHOD:** This work was developed on basis of the project called “Health and Life Project”. The research group consisted of two medical students, one physical education student and one nursing student supervised by a professor. The activities directed to the patients, during three months, including lectures about the importance of regular physical activity and specific diet; physical activities; measurement of the blood pressure and blood glucose at a Basic Health Unit in Rincão city.

**RESULTS:** Seventy four patients were followed from April/2005 until June/2006. Thirty six went in more than five meetings. They had improved their blood pressure (25 patients -69.4%) and blood glucose measures (24 patients - 66.7%). Thirty eight patients had participated in less than five meetings, of this number, just 19 patients (55.9%) had presented improvements in blood pressure and 15 patients presented improvement in blood glucose.

**CONCLUSION:** This work shows positive impact of simple but continuous actions to control of DM and SBP and it can be used as a model for Public Health Programs.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Health centers, Hypertension, Public health, Therapeutic.

## INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis representam atualmente a principal causa de mortalidade e incapacidade em todo mundo, principalmente o *diabetes mellitus* (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) e suas complicações cardiovasculares. Segundo dados do Ministério da Saúde, atualmente 30 milhões de brasileiros são hipertensos, destes, apenas 10% mantêm a pressão sob controle<sup>1</sup> e o principal motivo por esta falta de controle é o caráter assintomático da HAS, associada ao descaso com a doença por parte dos pacientes<sup>2</sup>. Segundo a Organização Panamericana de Saúde (OPAS)<sup>3</sup> a HAS é responsável por 7,1 milhões de óbitos no mundo, o que representa 13% do total de óbitos. Paralelamente, uma epidemia de diabetes vem se desenvolvendo. Em 1985 eram 30 milhões de diabéticos no

1. Graduado pela Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

2. Graduanda (5º Ano) do Curso de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP). Ribeirão Preto, SP, Brasil

3. Professora Pós-Doutora da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP). Ribeirão Preto, SP, Brasil

Apresentado em 05 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 25 de novembro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Luis Antonio Donini Filho

Rua José Pavone, 491 – Centro

14830-000 Rincão, SP

Fone: (11) 8136-2060

E-mail: ldonini@gmail.com



mundo, após uma década esse número havia triplicado, ultrapassando os 135 milhões. Estima-se que até 2030 serão mais de 370 milhões de diabéticos no mundo. O Brasil tem atualmente 7 milhões e 633 mil diabéticos e em 2030 serão 12 milhões e 708 mil<sup>4</sup>. O DM é responsável por aproximadamente quatro milhões de mortes ao ano<sup>3</sup>, sendo o principal fator de risco para cardiopatias e doenças cerebrovasculares, associado normalmente à hipertensão arterial que é outro fator de risco para essas complicações<sup>5</sup>.

O crescimento das condições é tão preocupante que se estima que no ano de 2020, 80% das doenças em países em desenvolvimento devem advir de problemas crônicos, sendo a causa primária de incapacidades em todo o mundo, além de serem os problemas de saúde mais dispendiosos para o sistema<sup>6</sup>. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, tais condições crônicas surgem em nível de atenção primária, a qual normalmente encontrava-se voltada exclusivamente à doenças infecciosas, desnutrição, doenças maternas, perinatais e as necessidades mais urgentes dos pacientes, estando despreparadas para um contato regular e extenso que o tratamento das doenças crônicas exige<sup>7</sup>. Os sistemas de saúde relegam o paciente ao papel de receptor passivo do tratamento, tirando-lhe a oportunidade de tentar promover sua própria saúde. De fato a atenção primária deveria ser reforçada e revista para melhor prevenir e gerenciar com eficácia os problemas como DM, HAS e as demais condições crônicas não transmissíveis<sup>7</sup>.

Fato marcante em relação às doenças crônicas, é que elas aumentam de forma muito importante com o passar da idade: entre os de idade de 0 a 14 anos, foram reportados apenas 9,3% de doenças crônicas, mas entre os idosos este valor atinge 75,5% (69,3% entre os homens e 80,2% entre as mulheres). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>8</sup>, o período compreendido entre os anos de 1965 a 2005, o Brasil passou de um perfil de mortalidade típico de população jovem para um desenho caracterizado por doenças complexas e mais onerosas, próprias das faixas etárias mais avançadas. A crescente expansão do diabetes e hipertensão é devido ao grande crescimento demográfico, ao envelhecimento da população, aos hábitos alimentares pouco saudáveis, a obesidade e ao estilo de vida sedentária<sup>9,10</sup>.

Considerando que a hipertensão e diabetes não têm cura, os cuidados dietéticos e medicamentosos certamente deverão ter acompanhamento médico constante para o seu tratamento e prevenção de complicações tardias<sup>11</sup>. Porém, a maior causa para o controle inadequado é a falta de adesão ao tratamento que constitui um importante problema para o controle das comorbidades relacionadas a estas doenças no Brasil<sup>12</sup>.

Está amplamente divulgado na literatura que a prática de atividade física reduz o risco de cardiopatia, acidente vascular encefálico, câncer de mama e cólon<sup>3,13</sup>. Isso ocorre porque o exercício melhora o metabolismo da glicose, reduz o nível de gordura, diminui a pressão arterial, reduzindo assim o risco para diabetes<sup>3,13</sup>, contudo, estima-se que a falta de atividade física entre adultos é de 17%. Cerca de 30% a 51% das pessoas praticam exercícios físicos de maneira inadequada e insuficiente<sup>3</sup>.

Isso implica na necessidade de implantação de projetos que estimule e incentive a prevenção e o tratamento das inúmeras condições crônicas.

O objetivo deste estudo foi demonstrar o efeito de abordagens terapêuticas não farmacológicas para o controle do DM e HAS ao propor um novo modelo de atenção primária aos pacientes.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos da Universidade de Ribeirão Preto (COMET: 051/10 - SISNEP: 0041.0.274.000-10), realizou-se este estudo na cidade de Rincão, situada no interior do estado de São Paulo, que conta hoje com aproximadamente 10 mil habitantes, sendo cerca de 1300 pacientes hipertensos e 600 pacientes diabéticos cadastrados em uma única Unidade Básica de Saúde (UBS).

O “Projeto Saúde e Vida” possui 147 pacientes cadastrados. Destes, 74 que apresentavam HAS e DM, de ambos os sexos e independente da idade, foram incluídos no estudo, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo dispostos em dois grupos, de acordo com a frequência de participação espontânea nas reuniões: mais de cinco encontros e menos de cinco encontros.

Visto que a incidência de HAS e DM vêm aumentando no Brasil e na região de Rincão, foi criado, em abril de 2005, com o apoio da UBS do município, um grupo de suporte aos portadores de HAS e DM, com o objetivo de incentivar, de modo sistematizado, a aquisição de conhecimentos sobre suas doenças, troca de experiências e com isso a promoção de maior adesão aos respectivos tratamentos. Essa iniciativa, intitulada “Projeto Saúde e Vida” foi desenvolvida por dois estudantes de medicina, um estudante de educação física e uma estudante de enfermagem. Todas as atividades tiveram a supervisão e orientação de um professor da área da saúde. As atividades consistiam em encontros quinzenais, aos sábados, nos quais os pacientes eram orientados para vir em jejum para a aferição da pressão arterial, seguindo as normas corretas de aferição, incluindo o emprego de manômetros calibrados regularmente e medição da glicemia com aparelho de glicofita. Realizaram-se também as medidas antropométricas (peso, altura e circunferência abdominal). Após examinar cada paciente ofereceu-se café ou chá com torradas para o desjejum. Em seguida promoveram-se discussões conduzidas e orientadas pelo grupo de apoio, cujos temas relacionavam-se com as doenças. Neste momento os pacientes podiam sanar dúvidas, apresentar suas experiências e informar-se sobre as comorbidades num processo de construção coletiva do conhecimento. Os principais temas apresentados e discutidos foram: causas da HAS e DM; obesidade; importância da atividade física regular para o controle da HAS e DM; importância da atividade física regular obter maior eficácia nos tratamentos medicamentosos; alimentação saudável; envelhecimento e desenvolvimentos da HAS e DM; osteoporose; importância da adesão ao tratamento, entre outros.

Além destes encontros quinzenais, os pacientes se encontram com o estudante de educação física duas vezes na semana (as terças e quintas-feiras) no período da manhã, quando inicialmente faziam alongamento, para em seguida fazer a caminhada acompanhada dos profissionais da UBS e do estudante de educação física.

## RESULTADOS

A média de idade dos pacientes incluídos na pesquisa foi 60 anos. Independentemente da disposição nos grupos de frequência dos encontros, a quantidade total de mulheres que participou de pesquisa foi maior (68,9%) do que dos homens. Contudo, o único

critério de inclusão foi a participação espontânea aos encontros de modo que se manteve estável (presença dos mesmos pacientes em mais ou menos de cinco encontros) durante os meses da pesquisa. Assim, entre os 74 pacientes, um grupo de 36 pacientes frequentou, durante todo o processo de coleta dos dados, mais de cinco encontros e o segundo grupo, composto por 38 pacientes, frequentou menos de cinco encontros até o final da pesquisa. No grupo com mais de cinco encontros, observou-se que 25 pacientes (69,4%) obtiveram melhora nos níveis pressóricos e 24 pacientes (66,7%) apresentaram melhora nos níveis glicêmicos (Gráfico 1), ou seja, 13 pacientes (36,1%) tiveram melhora em ambos, nível glicêmico e HAS. Considerou-se melhora quando os parâmetros estavam dentro da faixa de normalidade para indivíduos adultos e saudáveis, ou seja, quando a glicemia esteve entre 80 e 110 mg/dL e pressão sistólica (máxima) não ultrapassou 130 mmHg e a diastólica (mínima) foi inferior ou igual a 85 mmHg. Dentre os 38 pacientes do grupo que frequentou menos de cinco encontros, 19 (50%) apresentaram redução nos níveis pressóricos e 15 pacientes (39,5%) tiveram melhora nos níveis glicêmicos (Gráfico 1). Neste caso, quatro pacientes (10,5%) não apresentaram melhora em nenhum dos parâmetros. Não foram observados pacientes do grupo que participou em menos de cinco encontros, que apresentassem qualquer redução de ambos, níveis pressóricos e glicêmicos.

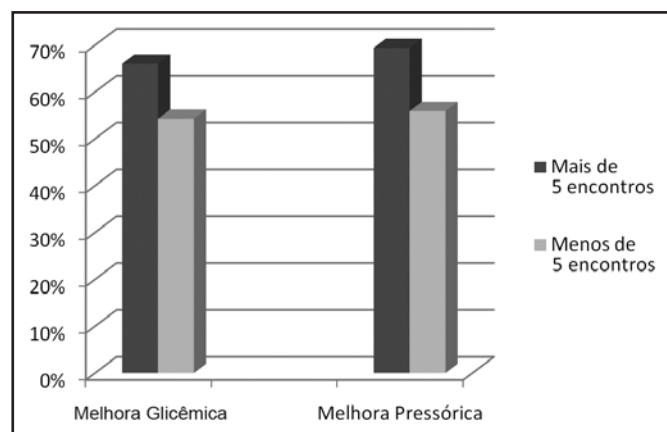


Gráfico 1 – Pacientes com HAS e DM que apresentaram redução dos níveis pressóricos e glicêmicos em função da frequência de participação nos encontros para desenvolvimento das atividades do programa “Saúde e Vida”.

## DISCUSSÃO

Os resultados apresentados permitem verificar o impacto positivo de ações simples, porém constantes, no controle do DM e HAS, uma vez que os indicadores avaliados (pressão arterial e glicemia) foram reduzidos a níveis próximos da normalidade apenas entre os pacientes do grupo que teve maior frequência nas atividades do projeto. Dentre os pacientes do grupo que frequentou os cinco encontros, nenhum deixou de apresentar alguma melhora (níveis glicêmicos, HAS ou ambos). Entretanto, dentre o grupo de pacientes que frequentaram menos de cinco encontros, alguns deixaram de apresentar melhora em ambos os parâmetros. Desta forma, apesar de não possuir grupo controle, houve distribuição diferencial entre os pacientes que compareceram com maior e com menor frequência aos encontros.

Por meio de métodos simples os pacientes puderam participar ativamente da promoção de sua saúde, tendo sido amparados por informações sobre a condição de suas doenças, incluindo seus ciclos, as complicações esperadas e as estratégias para impedi-las. Os pilares das atividades do Projeto foram atividade física regular e da alimentação saudável, cujos benefícios estão amplamente divulgados e reconhecidos. O exercício melhora o metabolismo da glicose, reduz o nível de gordura, diminui a pressão arterial, reduzindo assim o risco para diabetes<sup>14</sup>. Além dos benefícios diretos sobre a saúde, a atividade física, programas integrados podem ajudar a ampliar a interação social, a recreação, reduzir a violência e melhora as perspectivas de vida<sup>16,17</sup>.

Assim, o desenvolvimento de projetos como esse representa uma oportunidade de se coletarem dados observacionais que, embora não substitua a evidência direta de ensaios clínicos aleatórios, podem produzir importantes evidências sobre sua eficiência, baixo custo e impacto na sociedade.

É importante ressaltar que os dados coletados e analisados nesta pesquisa dependeram apenas da avaliação dos pacientes enquanto presentes, ou não, nos encontros. Ou seja, não foi objeto deste estudo o acompanhamento dos pacientes fora do ambiente do grupo do “Projeto Saúde e Vida”, tais como: perfil socioeconômico, hábitos de vida (dieta, ciclo de sono, etc.), além de fatores emocionais (estresse, ambiente familiar, etc.). Considerando que as atividades físicas tenham sido realizadas apenas durante os encontros, o impacto positivo deste projeto foi maior.

Há sete anos, estas condições crônicas já eram responsáveis por 59% dos 56,5 milhões óbitos anuais e 45,9% da carga global de doença. As principais causas desses números estavam e estão relacionadas a doenças cardiovasculares e se devem a fatores como: péssimos hábitos alimentares, grande ingestão de sal, pouca atividade física, obesidade e consumo de álcool<sup>3</sup>. Cerca de 80% das doenças cardiovasculares podem ser atribuídas ao diabetes, obesidade, hipertensão e dislipidemia. De modo complementar, 90% das pessoas com diabetes tipo 2 são obesas ou tem excesso de peso<sup>18</sup>. O índice de massa corpórea (IMC) acima do ideal contribui com 58% do diabetes e 21% das cardiopatias isquêmicas<sup>18</sup>, além disso, ao lado do sedentarismo, corroborou para elevar os índices de HAS<sup>3</sup>.

Sugere-se ainda que os resultados decorram não somente da mudança de hábitos (alimentação saudável e atividade física regular), mas também das ações multidisciplinares, compromisso profissional, responsabilidade social e participação popular. Ressalta-se que houve completa integração multidisciplinar entre os membros que conduziram as atividades, postura que contribuiu para o sucesso dos resultados.

## CONCLUSÃO

Tais ações devem ser incorporadas na prática dos profissionais da atenção primária em saúde, apontadas para uma assistência ampliada na abordagem terapêutica não farmacológica, não apenas dessas condições crônicas (DM e HAS). Quando o paciente recebe informação com qualidade é muito provável que seja motivado a mudar seu comportamento e estilo de vida frente à doença que apresenta, tornando-se mais preparado e responsável ao tratamento e a administração de sua condição. O sucesso deste contexto

depende da parceria entre pacientes, equipe de assistência à saúde e pessoal de apoio a comunidade. É importante que se desenvolva harmoniosa interação entre os membros da equipe de saúde.

Observa-se, não apenas no Brasil, o envelhecimento populacional que certamente causa impacto na política e nos orçamentos da seguridade social, voltada particularmente para os estratos demográficos de mais idade e para os incapacitados. Se a ocorrência das doenças crônicas não transmissíveis aumenta com o envelhecimento populacional, será crescente o ônus decorrente das mesmas<sup>19</sup>. Assim, as abordagens propostas no “Projeto Saúde e Vida” sobre as condições crônicas podem servir como modelo para atuação de profissionais de saúde de UBS, no sentido de melhorar toda atenção a saúde. Frente às mudanças de comportamento, em longo e médio prazo, é possível reduzir a incidência dos agravos de doenças como HAS e DM e, conseqüentemente a demanda de tratamento, o número de óbitos, além de redução de gastos dos recursos da saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. [www.saude.gov.br](http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=11291). Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id\\_area=124&CO\\_NOTICIA=11291](http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=11291)>. Acesso em 08/05/2010.
2. Sociedade Brasileira de Hipertensão. <http://www.sbh.org.br/geral/geral.asp>. Hipertensão avança e atinge 24% dos brasileiros. Disponível em: <<http://noticias.r7.com/saude/noticias/hipertensao-avanca-e-atinge-24-dos-brasileiros-20100426.html>>. Acesso em 08/05/2010.
3. Organização Pan-Americana de Saúde. Doenças Crônicas Degenerativas e Obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília; 2003. p. 60
4. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):4-14.
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
6. Chopra M, Galbraith S, Darnton-Hill I. A global response to a global problem: the epidemic of overnutrition. *Bull World Health Organ* 2002;80(12):952-8.
7. Organização Mundial da Saúde. Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação: relatório mundial/Organização Mundial da Saúde. Brasília: OMS; 2003. p. 5-31.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil 2009. Comunicação Social 02 de setembro de 2009. Disponível em [http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia\\_imprensa.php?id\\_noticia=1445](http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_imprensa.php?id_noticia=1445). Acesso em 17/11/2010.
9. Ministério da Saúde/Organização Pan-Americana da Saúde. Avaliação do Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus no Brasil. Ed. Ministério da Saúde, Brasília; 2004. p. 63
10. Hoerger TJ, Harris R, Hicks KA, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2004;140(9):689-99.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Programas de Saúde. Coordenação de Doenças Cardiovasculares. Controle da hipertensão arterial: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro, CDCV/NUTES; 1993.
13. Coelho CF, Burini RC. Atividade física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. *Rev Nutr* 2009;22(6):937-46.
14. Silva CA, Lima WC. Efeito benéfico do exercício físico no controle metabólico do diabetes mellitus tipo 2 a curto prazo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46(5):550-6.
15. Raz I, Hauser E, Burszty M. Moderate exercise improves glucose metabolism in uncontrolled elderly patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 1994;30(10):766-70.
16. Vinicor F. The public health burden of diabetes and the reality of limits. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 3):C15-8.
17. Toscano CM. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. *Ciência & Saúde Coletiva* 2004;9(4):885-95.
18. Sartorelli DS, Franco JL. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad Saúde Pública* 2003;19(Suppl 1):29-36.
19. Datasus 2004. *Dados de morbidade hospitalar e mortalidade*. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em 20/10/2010.

# Atuação da Psicologia hospitalar na Medicina de Urgência e Emergência\*

## *Performance of in hospital Psychology in the Emergency Medicine*

Michele Cruz Vieira<sup>1</sup>

\*Recebido do Grupo de Estudo Multidisciplinar da Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência (ABRAMUR-GEM). São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A necessidade da inserção do psicólogo na equipe de emergência é um passo importante rumo à adequada prática do acolhimento e na humanização preconizadas dentro das Unidades de Urgência e Emergência. No Cenário das Urgências e Emergências médicas também circulam sentimentos e emoções que modificam e mesmo interferem nos cuidados de quem, neste setor, encontra-se. O objetivo deste estudo foi expor a importância do psicólogo na equipe multiprofissional buscando agregar um atendimento humanizado integrando paciente/família e equipe no ambiente da Medicina de Urgência e Emergência.

**CONTEÚDO:** O estudos e capítulos revisados neste estudo demonstram que o psicólogo intermedeia a relação equipe/paciente na unidade de urgência e emergência: este profissional é o porta-voz das necessidades, desejos, e intervém de forma que os desencontros da informação sejam minimizados. Preferencialmente, este profissional deve propiciar o desenvolvimento de uma linguagem comum e de conhecimentos recíprocos, necessários à interação conjunta visando à abordagem uníssona do paciente e sua família.

**CONCLUSÃO:** A assistência de Psicologia oferecida ao paciente/família unidades de Urgência e Emergência possibilita um serviço mais adequado e contribui para a satisfação do cliente, além integrar a equipe de saúde e os familiares em um único objetivo.

**Descritores:** Emergência, Equipe de saúde, Psicologia hospitalar, Urgência.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The necessity of the insertion of the psychologist in the emergency team is an important step route to the practical adjusted one of the shelter and in the Humanization praised inside of the Urgency and Emergency units. In the scenario of the medical urgencies and emergencies also circulates feelings and emotions that modify and same intervene with the cares of who, in this sector, meet. This study narrative has for objective to identify and to display the importance of the psychologist in the multiprofessional team searching to add a humanization attendance integrating patient family and team in the environment of the Urgency and Emergency Medicine.

**CONTENTS:** The articles and chapters revised in this narrative demonstrate that the psychologist intermediates the relation has equipped/patient in the unit of urgency and emergency: this professional is the spokesman of the necessities, desires, and intervenes of form that the failures in meeting of the information are minimized. Preferential, this professional must propitiate the development of a common language and reciprocal, necessary knowledge to the joint interaction aiming at to the unisonous boarding of the patient and its family.

**CONCLUSION:** The assistance of Psychology offered to the patient/family units of Urgency and Emergency makes possible a more adequate service and contributes for the satisfaction of the customer, beyond to integrate the team of health and the familiar ones in an only objective.

**Keywords:** Emergency, Healthcare Team, In Hospital Psychology, Urgency.

### INTRODUÇÃO

A Psicologia hospitalar como área de atuação da Psicologia tem assumido um modelo próprio de atuação, adaptado à realidade institucional hospitalar e para atender as necessidades de pacientes, familiares e equipe. O atendimento no hospital é focal, breve e muitas vezes emergencial. A compreensão de que o hospital deve ser abordado em um cenário global, como um todo, em suas múltiplas facetas e visões que englobam seus principais clientes (pacientes e equipe de saúde) busca proporcionar a manutenção do bem-estar físico, social e mental desta comunidade. Neste intrigante cenário, reconhecer a importância da necessidade da inserção do psicólogo na equipe de emergência é um primeiro passo rumo à adequada prática do Acolhimento e na Humaniza-

1. Psicóloga; Pós-graduanda em Psicopatologia e Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (USP). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 08 de setembro de 2010

Aceito para publicação em 05 de novembro de 2010

Endereço para correspondência:

Michele Cruz Vieira

Rua: Doutor Penaforte Mendes, 255/24 – Bela Vista

01308-010 São Paulo, SP.

Fones: (011) 2037-5081 / 7037-6503

E-mail: psicologa\_michele@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica



ção preconizadas dentro das Unidades de Urgência e Emergência. O objetivo deste estudo foi identificar e expor a importância do Psicólogo na equipe multiprofissional buscando agregar um atendimento humanizado integrando paciente/ família e equipe no ambiente da Medicina de Urgência e Emergência.

## O HOSPITAL E SUA EVOLUÇÃO HISTÓRICA

A história do hospital começa a ser contada com enfoque religioso através da preocupação com semelhante. Assim, já por volta do ano 360 antes da era Cristã, foi erigido o primeiro Hospital de que se têm conhecimento<sup>1</sup>. Coube ao Brasil a fundação do primeiro Hospital na América do Sul, precisamente na cidade de Santos, em 1543, por Braz Cubas, surgindo, a ainda atuante e tradicional Santa Casa de Misericórdia de Santos; seguindo a entrada dos exploradores Portugueses, formaram-se vilarejos e a fundação de um Hospital local para atendimento dos exploradores e colonizadores, com o nome de Santa Casa de São Paulo, entre 1590 e 1599; inicialmente próximo do Pátio do Colégio<sup>1</sup>. Os hospitais, no entanto, surgiram em seu início como apenas uma espécie de “depósito” em que amontoavam pessoas doentes, destituídas de recursos; sua finalidade era mais social do que terapêutica. Os primeiros hospitais foram criados como locais de isolamento onde a caridade se exercitava como uma prática de cristianismo. Eram locais para pobres, mulheres desamparadas, velhos e doentes crônicos, sob o cuidado de monges e religiosos. Constituíram o último recurso que a caridade oferecia ao paciente pobre. Os recursos médicos disponíveis só minoravam o sofrimento: os pacientes com maiores recursos tratavam-se em domicílio e a relação médico-paciente era independente da organização hospitalar.

Na medida em que os conhecimentos de natureza preventiva foram-se desenvolvendo, as medidas práticas a eles relacionadas aplicaram-se mais à abordagem dos problemas de saúde das comunidades. Criou-se um segundo tipo de instituição, destinada ao desenvolvimento das práticas de natureza preventiva em unidades de saúde ligadas ao poder público<sup>1</sup>.

Em acordo ao Decreto nº 37.773, do dia 18/08/1955, anteprojeto da Lei Orgânica da Assistência Médica-Hospitalar, resultou na seguinte definição conceitual de hospital. “Hospital é a instituição destinada a internar, para diagnóstico e tratamento, pessoas que necessitam de Assistência Médica e cuidados constantes de enfermagem”. Nesta definição observa-se a função caracterizadora do Hospital, a função restaurativa que enfocou assistência curativa, omitindo-se os outros aspectos assistenciais.

O Ministério da Saúde brasileiro definiu conceito de hospital como “é parte integrante de uma organização médica e social, cuja função básica consiste em proporcionar á população assistência médica-sanitária completa, tanto curativa como preventiva, sob quaisquer regimes de atendimento, inclusive o domiciliar, e cujos serviços externos irradiam até o âmbito familiar, constituindo-se também em centro de educação, capacitação de recursos humanos e de pesquisas em saúde, bem como de encaminhamentos de pacientes, cabendo-lhes supervisionar e orientar os estabelecimentos de saúde a ele vinculados teoricamente”.

### O que é psicologia hospitalar?

A psicologia hospitalar é um ramo da Psicologia que se diferencia

dos demais por pretender humanizar a prática dos profissionais da saúde dentro do contexto hospitalar. A partir da Psicologia Hospitalar, a própria psicologia redefiniu conceitos teóricos na tentativa de uma melhor compreensão da somatização, suas implicações, ocorrências e consequências. O atendimento psicológico hospitalar é realizado numa situação especial na qual o paciente encontra-se doente e internado; a sua família também deve receber a orientação e o suporte emocional necessário dentro deste contexto. Desta forma, embora seja um ramo da Psicologia Clínica, a Psicologia Hospitalar assume um modelo próprio, adaptado à realidade institucional hospitalar para atender as necessidades de pacientes, familiares e equipe. O atendimento no hospital é focal, breve e muitas vezes emergencial. O psicólogo clínico no hospital, ao contrário do psicólogo no consultório, vai até o cliente e, junto a este ou a equipe multidisciplinar, identifica sua demanda. O trabalho interdisciplinar então implica numa constante troca de conhecimentos e discussão conjunta sobre o melhor atendimento ao paciente.

Os atendimentos psicológicos acontecem quase sempre à beira do leito, contando sempre com a possibilidade de interrupções e adiamentos. A flexibilidade do psicólogo neste contexto é fundamental e, como coloca Romano (1999), “o que possibilita e molda o trabalho não é o lugar nem os entraves. Seu aspecto terapêutico, oportuno e pertinente resulta da eficácia da ação, dos objetivos bem claros a serem atingidos, da possibilidade de trocas eficientes com a equipe, do consenso de que a intervenção psicológica junto ao doente e seus familiares interferem positivamente no processo do adoecer e da internação<sup>2</sup>”.

A psicologia hospitalar tem como objetivo principal a minimização do sofrimento provocado pela internação. O psicólogo precisa ter muito claro que sua atuação no contexto hospitalar não é psicoterápica dentro dos moldes do chamado “*setting*” terapêutico<sup>3</sup>. É necessário não abranger somente a internação em si, mas os termos específicos da doença originária da hospitalização, levando em conta as suas sequelas e consequências emocionais.

No ambiente do hospital, ao contrário do paciente que procura pela psicoterapia após romper eventuais barreiras emocionais, o cliente será abordado pelo psicólogo no próprio leito, sendo necessário que o profissional tenha bem claro quais os limites de sua atuação para não se tornar, ele também, um dos elementos abusivamente invasivos que agridem o processo de hospitalização. A opção do paciente de receber ou não este tipo de intervenção deve ser soberana e deliberar a prática do psicólogo.

Este terreno é cuidadoso, pois o paciente acamado e fragilizado pela internação tem sua vontade é aplacada; seus desejos coibidos; sua intimidade invadida; seu trabalho é prescrito e seu mundo de relações rompido. Ele deixa de ser sujeito, sendo apenas objeto da prática médica hospitalar, suspensa sua individualidade, transformando-se em mais um caso a ser contabilizado.

A psicologia hospitalar não pode igualmente perder o parâmetro do significado de adoecer em nossa sociedade, eminentemente marcado pelo aspecto pragmático de produção mercantilista<sup>3-9</sup>. Adoecer nesta sociedade e consequentemente deixar de produzir é vergonhoso, além de difíceis que outros, familiares e amigos produzam. O hospital perfaz este papel, recuperando quando possível e devolvendo sempre, com ou sem sequela, o doente à sua situação anterior.

## CENÁRIO DA URGÊNCIA E EMERGÊNCIA NA VISÃO DO PSICÓLOGO: SENTIMENTOS- ASPECTOS PSICOLÓGICOS

A psicologia, como se sabe, estuda a mente, razão, instintos, desejos, emoções, comportamentos e conflitos nas relações entre pessoas e consigo mesmo, a fim de auxiliar o paciente na “dimensão mental (razão e emoções)”<sup>4-6</sup>.

Na psicologia, um tratamento de emergência procura modificar a psicopatologia incapacitante específica, sem necessidades de alterar estruturas psíquicas básicas. Neste caso, visa elevar a eficiência operacional do paciente por meio de uma readaptação na mais ampla escala possível, possibilitando assim a melhora dos mecanismos de adaptação e enfrentamento. Apresenta-se como uma técnica que não reformula o indivíduo, mas o ampara de fora para dentro. O sentido da terapia breve é solução de problemas, em que o fundamental é a motivação e a utilização de técnicas de aprendizagem, para fortalecimento da autoestima e maior tolerância do paciente.

No Cenário das Urgências e Emergências médicas também circulam sentimentos e emoções que modificam e mesmo interferem nos cuidados de quem, neste setor, encontra-se. O paciente atravessa uma rotina de vida, que subitamente é entrecortada pelo inusitado mal estar inesperado ou por um acidente de diversas ordens, onde as conseqüências são inundadas por medos, fantasias, inseguranças, tristezas, sensação de impotência, ansiedade e tantos outros sentimentos que valem entre si, deflagrando uma condição perturbadora que também transcende a toda a equipe multiprofissional que atua na sala de emergência.

O pronto-socorro é o local aonde se chega não apenas só com a dor física, mas também, com a dor psíquica; onde ambas possibilitam o deflagrar de vivências únicas e, neste sentido, apontam a necessidade da atuação do psicólogo nas emergências médicas, acolhendo e humanizando, compartilhando com os atores, paciente, família e equipe, suas angústias. Cabe a este profissional a inserção rápida e adequada de intervenções psicológicas emergenciais neste novo ambiente de trabalho que se define. Reconhecer o impacto psíquico na tríade paciente, equipe e familiar na Emergência Médica, apontam para a necessidade de inserção do psicólogo nesta equipe, minimizando todo o sofrimento advindo do inesperado do adoecimento e isto é um primeiro passo rumo à inovação no Acolhimento e na Humanização dentro da Unidade de Urgência e Emergência Médica<sup>6</sup>.

## PRONTO-SOCORRO

### O paciente

Não se pode ser psicólogo e não ser ao mesmo tempo um investigador dos fenômenos que se quer modificar; para ser um investigador, é preciso extrair os problemas da própria prática e da realidade em que se atua. O paciente que procura o pronto-socorro, geralmente, teve sua vida desestruturada a partir da instalação abrupta de um processo mórbido, da vivência de acidente ou de uma descompensação em casos de doenças crônicas. Quando se conhece a demanda é possível se antecipar a ela. Quanto mais precoce a intervenção, menores as possibilidades de agravamento

e maiores as expectativas de recuperação psíquica dos pacientes<sup>7</sup>. O trabalho assistencial do psicólogo hospitalar procura compreender e minimizar o sofrimento relacionado à doença e à internação. Pode ainda ter um caráter preventivo, o que exige que se desvendem os significados pessoais que as experiências de doença e hospitalização têm para o indivíduo. A internação e a doença tendem a impedir a capacidade de uma pessoa controlar o eu e o ambiente que a cerca. Ao se defrontar com tal agente estressante, mesmo as pessoas que previamente tinham uma elevada autoestima podem não mais sentir-se como indivíduos capazes e competentes que são donos de seu ambiente. Como resultado, as pessoas podem manifestar uma autoestima diminuída. Por conseguinte, acredita-se que as ações de Psicologia nesta área devam ser dirigidas a preservar ou até mesmo intensificar o controle que os indivíduos têm sobre si mesmos e os seus ambientes através da promoção de uma percepção positiva dos agentes estressantes e de uma resposta positiva a estes<sup>8-10</sup>.

O paciente ao adentrar o pronto-socorro se vê imerso numa situação de desamparo e, de certa forma, perde sua dignidade quando deixa sua posição de *sujeito* passando a *objeto* de intervenção. É submetido a procedimentos médicos que, embora visem sua melhora, podem adquirir um caráter ameaçador e invasivo. Assim, ele vive um momento de perda de referencial, que é acompanhado por vivências de isolamento, abandono e rompimento de laços afetivos, profissionais e sociais. Mas esse sofrimento que permeia a passagem do paciente pelo pronto-socorro (PS) pode ser minimizado pela intervenção psicológica<sup>9</sup>.

A intervenção do psicólogo pode auxiliar o tratamento médico na medida em que sensibiliza a equipe para aspectos psicossociais que dificultam a comunicação com o paciente, facilita a implicação do paciente em seu tratamento e reabilitação e oferece um acolhimento para a família. A imprevisibilidade da rotina na emergência impede qualquer programação: nunca se sabe quantos pacientes procurarão o PS e que tipo de atendimento eles vão precisar. No caso do psicólogo, o que se tenta é resguardar o paciente na medida do possível. Os atendimentos são breves, focais e buscam minimizar o sofrimento de pacientes e familiares. O psicólogo procura “resgatar” o *sujeito*, a partir do oferecimento de uma escuta, que permite a explicitação do sofrimento. A partir dessa escuta é possível discriminar entre a urgência médica e a subjetiva<sup>2</sup>.

### Família

A família do paciente, com a qual se estabelece triangulação definida pelos termos *médico-paciente-família tem fundamental papel para* entender os processos de construção e manutenção da doença. Da mesma forma, a família pode ser um contexto de cura, de potencialização de recursos terapêuticos<sup>10</sup>.

O médico pode vir a ter uma relação tão intensa com a família do paciente (como nos casos de um politraumatismo grave com internação em unidade de terapia intensiva), e/ou tão prolongada (como nas doenças psiquiátricas e nas crônicas em geral), que se pode afirmar que passa a formar, com ela, um sistema maior, que chamaremos, seguindo um modelo das terapias sistêmicas, de sistema terapêutico. Assim, ele fica sujeito a ser “absorvido” pelo sistema familiar, e a ocupar determinadas funções que podem servir tanto à doença quanto à cura<sup>10-12</sup>.

A família e o paciente quando estão sob atendimento na interação vivem em um primeiro momento a necessidade e a possibilidade do diagnóstico, quer saber o que tem, saber sobre a doença, as consequências, sequelas, tratamento e cura<sup>13</sup>. Em seguida, podem apresentar uma variedade de respostas emocionais por conta do diagnóstico que nem sempre é favorável. Dessa forma apresentam sentimentos e comportamentos com reações à confirmação da doença: Incerteza, ansiedade, preocupação, vulnerabilidade, falta de esperança.

Numa fase posterior, podendo se trabalhada as questões desfavoráveis e inadaptativas, acontece um processo de reconstrução da realidade com a doença que envolve mudanças de planos futuros, manuseio das limitações e aceitação<sup>11</sup>.

Uma proposta de protocolo de sistematização da intervenção de informação e apoio aos familiares e pacientes deve, portanto, focar:

- Conhecer os sentimentos do paciente: expressando respostas empáticas que facilitem a expressão e acolhimento;
- Considerar como suas as preocupações do paciente: com atitudes que mostre o quanto você está prestando atenção, mostrando que o que ele traz é pertinente; mostrando que entende as preocupações e que estas serão consideradas;
- Fazer um plano para o problema: com envolvimento do paciente e familiar, fortalecendo o vínculo e a confiabilidade.

### Equipe de saúde

O trabalho interdisciplinar visa o manejo das situações e o fortalecimento em equipe dos fatores positivos que proporcionem a adesão, a adaptação e colaboração do paciente e familiar para lidarem com as limitações e o enfrentamento de doenças agudas e graves no contexto hospitalar<sup>9</sup>.

O psicólogo intermedeia a relação equipe/paciente: este profissional é o porta-voz das necessidades, desejos, e intervém de forma que os desencontros da informação sejam minimizados. Preferencialmente, deve colaborar sempre com a mesma equipe, de forma a propiciar o desenvolvimento de uma linguagem comum e de conhecimentos recíprocos, necessários à interação conjunta visando à abordagem uníssona do paciente e sua família. Tendo um papel clínico, social, organizacional, com áreas de atuação que abrangem Psicologia Preventiva e de Tratamento, perante a atuação do profissional dentro de uma instituição Hospitalar<sup>2</sup>.

No ambiente da urgência e emergência, a relação do psicólogo com os demais profissionais da equipe de saúde deve abranger a totalidade das possibilidades dessa interação, e sempre atento para as outras intervenções que possam ocorrer durante o desenvolvimento de suas atividades, sem esquecer que é um catalisador dos processos emocionais surgidos dentro da realidade institucional<sup>7</sup>. O psicólogo colabora com a equipe trabalhando na preparação do paciente ajudando-o a controlar a sua ansiedade, fornecendo informação adequada e suficiente; auxiliando na criação de um clima de confiança entre médico e paciente; permitindo ao paciente a verbalização dos medos suscitados pelas perspectivas de tratamento; pode-se falar sobre dores, incômodos, reabilitação e reestruturação de vida<sup>9</sup>.

Em 2007 foi feito um estudo exploratório e de campo na unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo cujo objetivo era avaliar a comunicação entre o profissional de saúde e os familiares dos pacientes internados em

uma UTI. Ao analisar as necessidades dos familiares de pacientes internados na UTI, em relação à comunicação com a equipe de saúde, pode-se perceber que parte das famílias atendidas necessitava de mais clareza de informações essenciais, relacionadas ao ambiente da UTI. Necessitam também de mais tempo junto ao seu ente querido e apoio emocional, identificando a equipe de enfermagem como uma possível referência para lhe dar esse suporte, justamente por reconhecerem sua maior proximidade e permanência junto aos pacientes<sup>7</sup>.

Na observação da interação entre os sujeitos desta pesquisa, durante os horários de visita, também fica claro que os familiares, quando são realmente acolhidos pela equipe, apesar do medo, da ansiedade e da tristeza – presentes em decorrência da própria situação de seu ente querido – demonstram satisfação e alegria pelo trabalho desempenhado, reconhecendo sua dificuldade e ficando gratos.

O estudo demonstrou que é preciso repensar estratégias para habilitar a equipe de saúde, em especial a equipe de enfermagem, para recepcionar e acolher melhor os familiares, durante os horários de visita, para suprir as necessidades que foram identificadas. A história de vida do médico e, especialmente das relações com sua família de origem, pode ter uma grande influência sobre sua prática profissional, tanto no sentido de prejudicar quanto de facilitar seu manejo de determinadas situações. Tal situação pode; se não estiver devidamente elaborada, levá-lo a uma excessiva identificação com os familiares que passam por situações semelhantes, gerando-lhe ansiedade e desconforto. Por outro lado, se tiver a oportunidade de aprender com sua vivência, poderá desenvolver maior empatia (capacidade de se colocar no lugar do outro), e sentir-se mais apto a ajudar as famílias de seus pacientes<sup>10</sup>.

Pode ocorrer, também, que na família do paciente existam pessoas que lembram o médico de seus próprios parentes (e geralmente isto ocorre de forma inconsciente), como um pai autoritário, uma mãe depressiva, ou um irmão competitivo, gerando os sentimentos desagradáveis. Também pode ocorrer o contrário, que o médico venha a sentir desejo de proximidade, amor, ou aprovação em relação à família. Estas reações são denominadas, na teoria psicanalítica, de contratransferência, e a sua devida compreensão pode se tornar uma ferramenta para que o médico entenda melhor a si mesmo e à família<sup>10</sup>.

Além das experiências pessoais do médico, existem aspectos de sua personalidade que podem dificultar o relacionamento tanto com o paciente individualmente, quanto com a família. Um médico com senso de autoestima demasiadamente frágil e dependente da aprovação dos outros pode ter dificuldades em lidar com críticas, comportamentos de oposição à sua autoridade, e com toda uma gama de sentimentos que a família pode depositar nele (frustração, raiva, impotência, medo). Ele será visto pela família, em algum momento, como um “representante” do universo da doença e dos serviços de saúde (e, neste caso, muitas vezes as queixas são justificadas e realistas), e cabe ao profissional ter suficientemente continência (capacidade de entender e tolerar tais sentimentos, sem revidá-los)<sup>10</sup>.

Há situações em que, por mais que o paciente esteja orientado, não segue as orientações médicas. Afastadas outras causas, como as dificuldades financeiras, o médico deve investigar o ganho secundário da doença: as vantagens ou benefícios obtidos através dos sintomas,

de exames, ou da condição de enfermo. São relativamente frequentes os casos de pessoas que, em função de seus problemas de saúde, passam a deter um enorme poder no interior do sistema familiar, mantendo com isso privilégios pessoais. O ganho secundário pode ter uma função comunicativa, quando a persistência do sintoma ou o boicote ao tratamento servem para expressar sentimentos de raiva, por exemplo, em relação ao marido, ao patrão, ou ao próprio médico ou serviço de saúde. Outras vezes, a doença pode servir para manter a estabilidade do sistema familiar<sup>10</sup>.

Diante do alto nível de responsabilidade da profissão médica, o autoexame é parte indispensável de sua prática. A melhor garantia contra os impulsos prejudiciais à relação, que se tornam manifestos no comportamento, é a mais ampla conscientização, por parte do médico, de seus sentimentos, necessidades e conflitos<sup>10</sup>. A equipe, às vezes, vê o familiar como alguém que atrapalha seu trabalho, sendo comum ouvir atitudes e posições jocosas sobre determinado paciente e sua família<sup>12</sup>.

Família e equipe de saúde pertencem a contextos diferentes; o convívio entre eles é forçado pelo evento de uma doença. Cada um desses grupos tem um conjunto de expectativas para si mesmo ou idealizações. Algumas vezes, a equipe espera que a família respeite suas decisões, não fazendo muitas solicitações de informações. Quando alguma decisão é tomada, ela deve ser aceita sem questionamento nesta visão<sup>12</sup>.

O acolhimento possibilita regular o acesso por meio da oferta de ações e serviços mais adequados, contribuindo para a satisfação do usuário. O vínculo entre profissional/família estimula a autonomia e a cidadania, promovendo sua participação durante a prestação de serviço. O acolhimento busca garantir acesso aos usuários com o objetivo de escutar os pacientes e familiares, resolver os problemas mais simples e/ou referenciá-los se necessário<sup>12</sup>.

## ACOLHIMENTO E VÍNCULO

O acolhimento visa à escuta, a valorização das queixas do paciente/família, a identificação das suas necessidades, o respeito às diferenças, enfim é uma tecnologia relacional permeada pelo diálogo. O diálogo é uma conversação entre duas ou mais pessoas na qual existe envolvimento, escuta e percepção recíproca, para que a interação ocorra de forma genuína, estabelecendo se, por conseguinte, uma relação<sup>13-15</sup>.

Ao acolher, permitimos o encontro, o estar presente, o relacionamento, a criação de vínculo entre a família/paciente (usuários) e trabalhadores da saúde<sup>13</sup>.

O acolhimento pode, analiticamente, evidenciar as dinâmicas e os critérios de acessibilidades que os usuários utilizam para satisfazerem as necessidades de saúde. É relevante estabelecer vínculo de confiança entre a equipe de saúde com paciente/família<sup>13</sup>. Quando não ocorre a cumplicidade entre ambos, pode dificultar a terapêutica proposta.

O relacionamento interpessoal entre a equipe de saúde e paciente/família deve ser considerado na sua totalidade, pois o estado emocional pode, na maioria das vezes, estar tão comprometido quanto o seu físico. É necessário que a equipe de saúde demonstre não só os conhecimentos técnicos e científicos, mas, também, habilidade e sensibilidade ao lidar com situações de sobrecarga emocional<sup>13</sup>.

## ETAPAS DO ACOLHIMENTO<sup>13</sup>

### Acesso

Receber o paciente. Prestar os cuidados necessários, proporcionando segurança ao paciente. Aproximar-se da família, confortando-a e esclarecendo as normas e rotinas da instituição. Adequar o ambiente de forma que os familiares tenham conforto enquanto aguardam informações. Sujeito de ação: equipe de saúde

### Escuta

Incentivar paciente e familiar a questionarem sobre suas dúvidas, iniciando a educação em saúde desde a internação.

Estabelecer uma relação de confiança na qual o paciente e família sintam-se seguros e que possam expressar suas dúvidas, medos e angústias.

Sujeito de ação: equipe de saúde

### Diálogo

Orientar a família sobre o que está acontecendo com o paciente, enfatizando que tudo está sendo feito para manter a sua saúde usando palavras de fácil compreensão.

Sujeito de ação: equipe de saúde

### Apoio

Oferecer apoio e conforto ao paciente e família. Orientar a família sobre as condições do paciente antes da visita. Identificar as necessidades de informação e amparo do paciente e família, buscando ajudá-los a satisfazer tais necessidades.

Sujeito de ação: equipe de saúde

### Vínculo

Orientar sobre os benefícios do tratamento e as complicações que podem ocorrer. Flexibilizar o horário da visita quando houver necessidade. Estar aberto ao outro.

Sujeito de ação: Enfermeiro da unidade junto da equipe de saúde.

## O PACIENTE GRAVEMENTE ENFERMO OU TERMINAL NA UNIDADE DE EMERGÊNCIA E A EQUIPE DE SAÚDE

É importante destacar que tanto o estudante de medicina, quanto o de enfermagem são moldados a considerar a morte como o maior dos adversários, considerando o dever de tais profissionais combatê-la, esses profissionais utiliza-se de todos os recursos tecnológicos e científicos, além da busca da melhor competência disponível. A morte por vezes é maior e mais evidente do que todo o tecnicismo do saber médico. A condição de lutar é uma tarefa difícil e exaustiva, em que as derrotas acontecem. No entanto, parece que admitir que não se tenha nada para fazer pelo paciente, poderia gerar uma imagem negativa do profissional, mostrando, erroneamente, que ele não se preocupa com o paciente<sup>15-17</sup>.

Pode-se pensar nos aspectos psicológicos fundamentais pautados na relação da equipe com o paciente terminal e familiares, sobre os estágios psíquicos frente à morte e o morrer. Nesse contexto, é reforçada a importância da atuação do psicólogo em questões delicadas como estas, que são as situações de terminalidade que afeta tanto a equipe quanto o paciente e seus familiares, sendo



prudente que exista um facilitador para interferir nestas relações, visando à melhor comunicação e suporte psicológico<sup>15</sup>.

A perda de membro em uma amputação traumática, por exemplo, uma perda física, contudo outras perdas simbólicas estão relacionadas (perda de autonomia, perda de identidade, perda de intimidade). O significado e a extensão da perda vão diferir para cada pessoa de acordo com a sua personalidade e suas características. O psicólogo deve estar atento e orientar a equipe e os familiares que uma doença envolve numerosas perdas que são tanto físicas como simbólicas pela sua natureza e que cada perda específica tem de ser identificada e cada uma destas perdas incita e requerem a sua própria resposta à dor<sup>15</sup>.

Cada pessoa pode relacionar o pensamento de morte a um dos seguintes aspectos<sup>15</sup>:

**A) Medo de morrer:** quanto à própria morte, surge o medo do sofrimento e da indignidade pessoal. Em relação à morte do outro é difícil ver o seu sofrimento e desintegração, o que origina sentimentos de impotência por nada se poder fazer.

**B) Medo do que vem após a morte:** quando se trata da própria morte e o medo do julgamento, do castigo divino e da rejeição. Em relação ao outro, surge o medo da retaliação e da perda da relação.

**C) Medo da extinção:** diante da própria morte existe a ameaça do desconhecido, o medo de não ser e o medo básico da própria extinção. Em relação ao outro, a extinção evoca a vulnerabilidade pela sensação de abandono.

Uma pessoa ao tornar-se consciente da doença terminal significa que agora a vida é limitada. Assim, a vida destes doentes tem que ser reorientada, tal como os seus valores, objetivos e crenças que devem ser acomodadas na sua realização súbita. Apesar da sua infância tardia, quase toda a gente tem consciência cognitiva que a morte é universal e que um dia cada um de nós vai morrer, e a notícia de ser um paciente terminal muda radicalmente a perspectiva do paciente e como se a morte não pudesse ser evitada mais tempo e ele vivencia esta realidade<sup>16</sup>.

Ao atender o paciente terminal é de fundamental importância que toda a equipe esteja bastante familiarizada com os estágios pelos quais ele passa, lembrando que podem se intercalar e repetir durante todo o processo da doença, por exemplo, se a enfermeira não sabe que a raiva projetada nela, pelo paciente, é apenas a manifestação de um sentimento esperado e compreendido, e reage a ela com aspereza, poderá contribuir para que o paciente se sinta culpado pelo seu estado, levando-o a um quadro depressivo, prejudicial para os seus esforços de melhora; a psicóloga terá mais um elemento de terapia, que poderia ser evitado, deixando o espaço psicoterapêutico para outras questões mais emergenciais<sup>15</sup>. Compartilhar experiências com profissionais de outras disciplinas exige esforço de admitir os próprios limites, superar a cota pessoal de egocentrismo e reconhecer a necessidade de superar os obstáculos insolúveis derivados da própria prática<sup>16,17</sup>.

### Os cinco estágios do paciente terminal

**Primeiro estágio:** negação e isolamento. Neste estágio, a negação e o isolamento são mecanismos de defesas temporários do Ego contra a dor psíquica diante da morte. A intensidade e duração desses mecanismos de defesa dependem de como a pessoa que sofre e as outras pessoas ao seu redor são capazes de lidar com

essa dor, o paciente se defende da idéia da morte, recusando-se a assumi-la como realidade.

**Segundo estágio:** raiva. Neste estágio, o paciente coloca toda sua revolta diante da notícia de que seu fim está próximo, e chega a ficar agressivo com as pessoas que o rodeiam. Por causa da raiva, que surge devido à impossibilidade do Ego manter a negação e o isolamento, os relacionamentos se tornam problemáticos e todo o ambiente é hostilizado pela revolta de quem sabe que vai morrer. Junto com a raiva, também surgem sentimentos de revolta, inveja e ressentimento. É de extrema importância a compreensão do familiar sobre a angústia transformada em raiva na pessoa que sente interrompidas suas atividades de vida pela doença ou pela morte.

**Terceiro estágio:** É o momento no qual o paciente tem uma esperança de cura. Havendo deixado de lado a negação e o isolamento, “percebendo” que a raiva também não resolveu, a pessoa entra no terceiro estágio, onde assumem mais as características de súplicas.

**Quarto estágio:** depressão. Neste estágio, o paciente se recolhe, vivenciando uma enorme sensação de perda. A depressão aparece quando o paciente toma consciência de sua debilidade física, quando já não consegue negar suas condições de doente, quando as perspectivas da morte são claramente sentidas. Aqui a depressão assume um quadro clínico mais típico e característico; desânimo, desinteresse, apatia, tristeza, choro, etc.

**Quinto estágio:** aceitação. Nesse estágio o paciente já não experimenta o desespero e nem nega sua realidade, aceita sua condição, é quando não mais sente depressão e nem raiva. É o momento em que encontra paz e aceita o que está acontecendo. Os momentos de silêncio são maiores e seus interesses diminuem. Neste momento é a família que mais precisa de ajuda.

## CONCLUSÃO

A necessidade da contribuição do psicólogo na equipe de saúde atuando em unidades de emergência aponta uma grande mudança e melhorias no atendimento com os familiares e no tratamento do paciente.

Assim, a assistência de psicologia prestada ao paciente/família possibilita um serviço mais adequado contribuindo para a satisfação do cliente não colocando a equipe de saúde e os familiares/paciente em contextos diferentes.

## REFERÊNCIAS

1. Borba VE. Administração hospitalar: princípios básicos. 3ª ed. São Paulo: Cedas; 1991. p. 465.
2. Romano BW. Princípios para a prática da psicologia clínica em hospitais. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1999. p. 143.
3. Trucharte FAR. Psicologia hospitalar: teoria e Prática. Org. Valdemar Augusto Angerami-Calmon. 2ª ed. São Paulo: Cortez; 1995. p. 150.
4. Campos TCP. Psicologia Hospitalar: a atuação do psicólogo em hospitais. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária; 1995. p. 112.
5. Bleger J. Psico-higiene e psicologia institucional. Porto Alegre: Artes Médicas; 1984. p. 138.
5. Garcia MC. A urgência de psicólogo na emergência medica. Disponível-<http://www.humanizabrasil.org.br>, 2006- Acesso em 25/08/2010.

6. Dimenstein MDB. O psicólogo nas unidades básicas de saúde: desafios para a formação e atuação profissionais. *Estud Psicol* 1998;3(1):53-81.
7. Chiattone HBC. A significação da psicologia no contexto hospitalar. In: Angerami CVA, (editor). *Psicologia da saúde: um novo significado para a prática clínica*. São Paulo: Editora Pioneira; 2000. p. 73-165.
8. Rossi L, Gavião ACD, Lucia MCS, et al. Psicologia e emergências médicas: uma aproximação possível. *Psicol. Hosp* 2004;2(2). In: [http://pepsic.bvs-psi.org.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-](http://pepsic.bvs-psi.org.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-). Acessado em 20/09/2010.
9. Soar Filho EJ. O médico e a família do paciente. In: Cataldo Neto GJC, Gauer NR Furtado, (organizadores). *Livro e Site de Psiquiatria para estudantes de Medicina Porto Alegre*: Edipucrs. Disponível em: [http://homocomplexus.blogspot.com/2009/04/o-medico-e-familia-do-paciente\\_08.html](http://homocomplexus.blogspot.com/2009/04/o-medico-e-familia-do-paciente_08.html). Acesso 29 Julho de 2010.
10. Oliveira EA, Voltarelli JC, Santos MA, et al. Intervenção junto à família do paciente com alto risco de morte. *Medicina* 2005;38(1):63-8.
11. Yamamoto OH, Cunha IMF, Oliveira F. O psicólogo em hospitais de Natal: uma caracterização preliminar. *Psicol Reflex Crit* 1998;11(2):345-62.
12. Braga LA, Neder-Simon M. Relações entre família e equipe de saúde A identificação do psicólogo hospitalar junto à equipe, familiares e pacientes. In: *Revista de Psicologia Hospitalar* 1994;4(2):Disponível:<http://www.slideshare.net/luizafarias/familia-e-equipe-de-sade-presentation>. Acessado em 30/09/2010
13. Schneider DG, Manschein AMM, Ausen MAB, et al. Acolhimento ao paciente e família na unidade coronariana. *Texto Contexto Enferm* 2008;17(1):81-9.
14. Vieira NP. Acolhimento com Triagem no Serviço de Pronto Socorro do Hospital Regional de Tucuruí- Disponível: [http://www.sispnh.com.br/anais/trabalhos/Acolhimento\\_Triagem\\_PRONTO\\_SOCORRO.pdf](http://www.sispnh.com.br/anais/trabalhos/Acolhimento_Triagem_PRONTO_SOCORRO.pdf) 2008- Acesso – 11/08/2010.
15. Mendes PEP, Coutinho SE, Lucarelli MDO sentimento do psicólogo perante a morte dos pacientes em fase terminal, Situações Práticas em Psicologia, Curso de Psicologia, Instituto de Ciências Humanas, UNIP - Universidade Paulista. São Paulo -10/03/09. Disponível em: <http://www.redepsi.com.br/portal/modules/smartsection/item.php?itemid=1679>. Acesso – 11/08/2010.
16. Alamy S. Psicologia hospitalar – paciente terminal e equipe interdisciplinar-16.mai.2002. Disponível:[http://www.atlaspsico.com.br/COLABORADORES\\_Psicologia\\_hospitalar\\_paciente\\_terminal\\_e\\_equipe\\_interdisciplinar.htm](http://www.atlaspsico.com.br/COLABORADORES_Psicologia_hospitalar_paciente_terminal_e_equipe_interdisciplinar.htm)-Acesso dia 20/8/2010.
17. Marques RC, Silva MJP, Maia FOM. Enfermeira assistencial. *Rev Enferm UERJ*, Rio de Janeiro, 2009;17(1):91-5. Comunicação entre o profissional de saúde e familiares de pacientes em terapia intensiva. Disponível: <http://www.facenf.uerj.br/v17n1/v17n1a17.pdf>. Acesso 27/07/2010.

# Diabetes *mellitus* e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral\*

## *Diabetes mellitus and atherosclerosis: basic pathophysiology for physicians*

Silvia Avezedo<sup>1</sup>, Edgar Guimarães Victor<sup>2</sup>, Dinaldo Cavalcanti de Oliveira<sup>3</sup>

\*Recebido da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.

• Parte da tese de mestrado da Dr. Silvia Azevedo, desenvolvida na pós-graduação do centro de ciências da saúde na UFPE.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O número de pessoas com diabetes *mellitus* (DM) tem crescido de forma marcante nos últimos anos e as expectativas são que esse crescimento torne-se ainda mais intenso nos próximos anos. A doença arterial coronariana (DAC) é responsável pela maioria das mortes dos pacientes diabéticos. O objetivo deste estudo foi descrever os aspectos básicos mais relevantes da doença cardiovascular nos diabéticos com especial ênfase à DAC.

**CONTEÚDO:** Foram abordados os aspectos epidemiológicos do DM, e, especialmente a prevalência das doenças cardiovasculares (DCV) e a ocorrência de eventos clínicos decorrentes da DAC. Discutiram-se algumas características anatômicas e fisiopatológicas da DAC na população geral e enfatizaram-se alguns aspectos peculiares dessa doença em portadores de DM.

**CONCLUSÃO:** A fisiopatologia da DAC nos diabéticos difere em alguns aspectos daquela de outros pacientes. Não há dúvidas que o DM acelere a aterosclerose coronariana e que os diabéticos são um subgrupo de pacientes de maior risco para eventos cardiovasculares.

**Descritores:** Diabetes *mellitus*, Doença cardiovascular.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The number of people with diabetes mellitus (DM) has increased a lot and there is expectation that this increases more in the next years. Coronary artery disease (CAD) is the major cause of death in diabetic patients. The goal of this review is describes some characteristics of the cardiovascular disease in diabetics emphasizing CAD.

**CONTENTS:** We present epidemiological main aspects of the diabetes mellitus with special attention to prevalence of cardiovascular disease and its clinical events. We discuss anatomical and pathophysiological characteristics of the cardiovascular disease (CAD) in general population, emphasizing special considerations about this disease in diabetic patients.

**CONCLUSION:** There is difference in the pathophysiology between diabetic and non-diabetics patients. Do not existing doubt that DM accelerates CAD and diabetics are a group of patients at high risk of coronary clinical events.

**Keywords:** Cardiovascular disease, Diabetes mellitus.

### INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* acomete milhões de pacientes em todo o mundo, e a expectativa é de que o número de diabéticos aumente com o passar dos anos.

A doença cardiovascular (DCV) é responsável pela maioria dos óbitos dos pacientes com diabetes *mellitus*, sendo a doença arterial coronariana (DAC) a causa de 75% dos óbitos desses pacientes. Nessa população, a DAC apresenta algumas peculiaridades, que conferem aos pacientes diabéticos, maior morbimortalidade quando comparados à população geral.

O objetivo deste estudo foi apresentar as características epidemiológicas e fisiopatológicas da DAC, em especial aquelas relacionadas aos pacientes diabéticos<sup>1-14</sup>.

### DIABETES MELLITUS

#### Definição e classificação

É uma desordem metabólica de múltipla etiologia, caracterizada por distúrbios dos carboidratos, das gorduras e das proteínas, como resultado de defeitos na secreção, na ação da insulina ou em ambas. A exposição prolongada ocasiona efeitos deletérios em inúmeros órgãos e sistemas, especialmente nos olhos, rins, nervos, vasos e coração<sup>1</sup>.

1. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Médica Residente de Cardiologia do Hospital das Clínicas da UFPE. Recife, PE, Brasil

2. Professor Titular da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutor em Cardiologia pela UFPE. Médico Cardiologista do Hospital das Clínicas da UFPE. Recife, PE, Brasil

3. Professor da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médico Cardiologista Intervencionista do Hospital das Clínicas da UFPE. Médico Cardiologista do Hospital do Coração. São Paulo, SP, Brasil. Médico Cardiologista Intervencionista do Hospital São Paulo da UNIFESP. Recife, PE, Brasil

Apresentado em 04 de junho de 2010

Aceito para publicação em 10 de agosto de 2010

Conflitos de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:  
Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira  
Rua Padre Landim, 302/403 – Madalena  
50710-470 Recife, PE.  
E-mail: dinaldo@cardiol.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Pode ser classificado em dois principais subtipos: DM tipo 1 (DM1), de origem autoimune, relacionado à deficiência de insulina; e DM tipo 2 (DM2), resultado de um complexo processo fisiopatológico que culmina com a resistência insulínica, gestacional e secundária<sup>1,2</sup>.

### Epidemiologia

Devido ao processo de envelhecimento da população, à inatividade física e ao excesso de peso, têm-se observado contínuos aumentos na prevalência do DM<sup>3</sup>, especialmente à custa do DM2, responsável por 90% a 95% de todos os casos<sup>1</sup>. Segundo estimativas de Wild e col.<sup>4</sup>, em 2000 havia cerca de 171 milhões de adultos diabéticos no mundo, sendo 4,6 milhões somente no Brasil. Presume-se que em 2030 esse número duplique e que o Brasil ocupe o sexto lugar entre os países mais acometidos por essa doença<sup>4</sup>.

Embora o DM seja mais prevalente nos países desenvolvidos, presume-se que até 2025 o aumento do DM será proporcionalmente maior nas nações em desenvolvimento. Calcula-se que ocorra um aumento de 27% e de 48% na prevalência dessa doença nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, respectivamente<sup>5</sup>.

O DM vem sendo reconhecido e tratado como um grave problema de saúde pública, não somente por alcançar proporções epidêmicas, mas também por estar associado à morbidade e mortalidade prematuras<sup>3,6</sup>. As DCV têm papel de destaque em sua epidemiologia, visto julgar-se o DM como um dos mais importantes fatores de risco para o seu desenvolvimento<sup>7</sup>.

Estima-se que cerca de 7,5 milhões de diabéticos tenham morrido em 2000, sendo 2,9 milhões em consequência da doença, o que corresponde a 5,2% de todas as mortes ocorridas no mundo nesse ano<sup>8</sup>. A maioria dos óbitos em pacientes diabéticos é decorrente de eventos cardiovasculares ou complicações renais, daí acreditar-se que a mortalidade do DM seja subnotificada<sup>9</sup>. No Brasil, *coorte* realizada por Salles, Bloch e Cardoso<sup>10</sup> constatou que as DCV e a doença renal crônica (DRC) foram responsáveis por 37% e 6% dos óbitos na população de diabéticos estudada, respectivamente.

Dada sua elevada prevalência e morbimortalidade, o DM causa significativo impacto econômico, com cifras de cerca de 116 bilhões de dólares em gastos médicos, somente nos Estados Unidos, no ano 2007<sup>11</sup>. Segundo Straka e col.<sup>12</sup>, além dos custos inerentes à doença, há entre os pacientes diabéticos gastos adicionais com internações por eventos cardiovasculares.

Em países em desenvolvimento, o DM acomete mais frequentemente indivíduos economicamente ativos, elevando ainda mais os custos atribuídos a essa doença<sup>4,5</sup>. Calcula-se que, nesses países, uma em cada 10 mortes em indivíduos em idade produtiva seja atribuída ao DM<sup>8</sup>.

### Diabetes e doença cardiovascular

O reconhecimento do DM como fator de risco para o desenvolvimento das DCV adquiriu significado científico após as publicações do *Framingham Study*<sup>13,14</sup>. Nessa época, estabelecia-se o conceito de que o DM deveria ser aceito como um precursor de morbidade e mortalidade cardiovasculares, tendo em vista a elevada incidência na *coorte* de falência cardíaca, DAC, acidente vascular encefálico (AVE) e doença arterial obstrutiva periférica

(DAOP)<sup>13,14</sup>. Hoje, sabe-se que o DM não só aumenta a incidência das DCV, como também acelera o seu curso clínico<sup>15,16</sup>.

Em virtude de sua elevada incidência e seu alto índice de complicações, a DAC se consolida como principal responsável pela crescente morbimortalidade nos pacientes diabéticos<sup>17-19</sup>. Sua prevalência varia de acordo com a população estudada, bem como com os tipos de diabetes e os gêneros<sup>2</sup>.

Estudos demonstram que o DM2 confere risco para eventos coronarianos comparável àqueles de pacientes não diabéticos com eventos coronarianos prévios<sup>20-22</sup>. No DM1, por sua vez, o risco de DAC aumenta dramaticamente com o início da nefropatia diabética<sup>2</sup>. Tuomilehto e col.<sup>23</sup> demonstraram que o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DM1 com e sem nefropatia era de, respectivamente, 29% e 2% a 3%.

A influência do gênero na incidência de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos ainda não se encontra totalmente esclarecida, a despeito dos estudos realizados com esse objetivo<sup>24</sup>, embora se acredite que o DM confira um aumento mais expressivo no risco de DAC entre as mulheres<sup>25</sup>.

Almdal e col.<sup>26</sup>, em *coorte* de 13.000 pacientes, encontraram que o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 encontra-se aumentado em 1,5 a 2 vezes entre os homens, e 1,5 a 6,5 entre as mulheres, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares. Natarajan e col.<sup>27</sup> verificaram que homens diabéticos e mulheres com menos de 10 anos de DM apresentavam risco cardiovascular comparável ao de um evento coronariano prévio, e que mulheres diabéticas com mais de 10 anos de doença acumulavam maior risco.

O *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS-35)<sup>18</sup> mostrou que, em pacientes com DM2, a incidência de complicações cardiovasculares encontrava-se significativamente associada à elevação dos níveis glicêmicos. Tais achados foram ratificados por uma análise após 10 anos de seguimento da *coorte* que evidenciou redução de 15% na incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) nos pacientes submetidos a controle glicêmico intensivo<sup>28</sup>.

No DM1, o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)<sup>29</sup> falhou em mostrar relação causal estatisticamente significativa entre hiperglicemia e DCV, possivelmente relacionada à baixa incidência de eventos verificados na ocasião. No entanto, o *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC)<sup>30</sup>, o seguimento de 12 anos da mesma casuística, mostrou que o controle intensivo da glicemia apresentou efeitos significativos na redução do risco de DCV.

Devido ao fato de o DM elevar em duas a três vezes a incidência de DCV em relação aos não diabéticos<sup>26,31</sup>, pesquisadores passaram a buscar justificativas científicas para o excesso de risco.

Vários autores sugerem que o período que precede o DM contribui de forma significativa para o risco de DAC<sup>32,33</sup>, e que os valores séricos de glicose em jejum<sup>34,35</sup>, bem como os medidos através do teste oral de tolerância à glicose<sup>35,36</sup>, ou indiretamente, através da hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>)<sup>37,38</sup> estariam correlacionados com a incidência de DCV em pacientes não diabéticos.

Visando identificar fatores de risco preditores de DM em amostra de pré-diabéticos, pesquisadores do *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS)<sup>39</sup> acompanharam pacientes com tolerância normal à glicose e intolerantes, que desenvolveram DM durante o período do estudo. Constataram que fatores de risco para DCV, como



HDL baixo, triglicérido (TG) alto, hipertensão arterial sistêmica (HAS), intolerância à glicose e inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) alto, eram preditores independentes de DM.

Turner e col.<sup>7</sup> encontraram que fatores de risco como hiperglicemia, HAS, tabagismo, obesidade, redução da concentração de lipoproteínas de alto peso molecular (HDL) e aumento de lipoproteínas de baixo peso molecular (LDL) eram comuns à DAC e ao DM. No DM, alterações como a glicação e a oxidação das lipoproteínas, bem como a presença de partículas pequenas e densas de LDL, constituem-se em diferenças qualitativas no *status* de dislipidemia, tornando essa condição ainda mais aterogênica<sup>40,41</sup>.

Fatores de risco não tradicionais, como níveis séricos de albumina, fibrinogênio, fator de von Willebrand (FvW), fator VIII ativado e contagem de leucócitos, foram apontados como preditores de DAC em pacientes diabéticos no *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC Study)<sup>42</sup>. Tais achados sugerem que o DM confere um estado inflamatório o qual pode estar relacionado à aterosclerose e lesão microvascular com tendência à trombose, evidenciando que tais fatores de risco podem ter importante significado na fisiopatologia das DAC<sup>42</sup>.

## ATEROSCLEROSE

A aterosclerose consiste em um complexo processo sistêmico crônico-inflamatório que acomete a íntima de artérias de grande e médio calibre, como a aorta, as carótidas, as artérias periféricas de membros e as artérias coronarianas<sup>43,44</sup>. A despeito de ter início na infância<sup>45</sup>, as principais síndromes relacionadas à doença aterosclerótica se manifestam, em geral, a partir da quarta década de vida<sup>46</sup>. Previamente considerada uma doença por acúmulo de colesterol, a aterosclerose é hoje entendida como uma complexa interação entre fatores de risco ambientais, componente genético, sistema imunológico, células hematológicas e endoteliais, fatores de coagulação e mediadores inflamatórios<sup>47,48</sup>.

A disfunção endotelial é causa e consequência do processo aterosclerótico, ocupando papel central na fisiopatologia da doença<sup>49</sup>. Não obstante ser resultado da lesão inicial ao endotélio arterial, a disfunção endotelial atua também perpetuando todo o *continuum* inflamatório através da liberação de citocinas, fatores quimiotáticos, fatores de crescimento, entre outras substâncias capazes de desencadear ainda mais lesões vasculares<sup>44,48,49</sup>.

Sob condições normais, as células endoteliais resistem à adesão e agregação leucocitária e produzem fibrinólise. Todavia, quando ativadas por mediadores inflamatórios associados à dislipidemia, à HAS, ao tabagismo, à obesidade, ao DM e a algumas infecções, as células endoteliais passam a expressar uma série de moléculas de adesão que recrutam os leucócitos<sup>44</sup>.

As células espumosas, precursoras do ateroma, são resultado da ligação leucocitária às partículas de LDL oxidadas<sup>45</sup>. A formação de placas ateroscleróticas complexas e maduras, por sua vez, envolve a migração de células musculares lisas da túnica média para a íntima e a consequente produção de matriz extracelular, além de mineralização e neoformação vascular<sup>46</sup>.

Cada fase específica da lesão aterosclerótica representa um diferente estágio de inflamação que, quando não debelado, resulta em lesões avançadas passíveis de complicações como erosões, rupturas e trombose<sup>50,51</sup>.

## Lesões ateroscleróticas na doença arterial coronariana

As lesões ateroscleróticas das artérias coronarianas são o substrato fisiopatológico para o desenvolvimento das síndromes coronarianas agudas (SCA) e crônicas<sup>52</sup>. As características apresentadas pelas placas ateroscleróticas são responsabilizadas pela forma de apresentação dos eventos clínicos, havendo a necessidade de melhor compreensão de seus aspectos histológicos e morfológicos.

A *American Heart Association* (AHA), na década de 1990, publicou três estudos visando esclarecer as principais áreas das artérias sujeitas à aterosclerose<sup>53</sup>, bem como suas lesões evolutivas<sup>45,46</sup>, como as descritas a seguir:

- A lesão inicial ou do tipo I se caracterizava pela presença dos primeiros depósitos lipídicos detectáveis na íntima e pelas reações celulares a eles associados. As modificações histológicas iniciais nessa fase eram mínimas, observando-se pequenos agrupados de macrófagos contendo gotículas lipídicas conhecidas como células espumosas;
- As lesões do tipo II incluíam estrias gordurosas. Microscopicamente, apresentavam-se como camadas estratificadas de células espumosas somadas a células musculares lisas com depósitos de gordura. Linfócitos T também podiam ser encontrados nesse tipo de lesão, todavia em menor proporção que os macrófagos;
- As lesões do tipo III eram aquelas química e morfológicamente intermediárias ao tipo II e ao ateroma. Eram também conhecidas como lesões transitórias ou pré-ateromatosas. Histologicamente se caracterizavam pela presença de acúmulo lipídico no meio extracelular.

As lesões avançadas foram definidas como aquelas nas quais um acúmulo de lipídeos, de células e de componentes da matriz ocasionava desorganização e espessamento intimal, bem como deformidade na parede arterial, sendo incluídas nessa categoria as lesões que se seguem:

- As lesões do tipo IV ou ateromas apresentavam um conteúdo denso e extracelular de lipídeos localizados de forma uniforme na camada íntima, conhecidos como núcleos lipídicos. Estes, caracteristicamente, espessavam a parede arterial sem, entretanto, ocasionar estreitamento luminal, tendo em vista sua característica de crescimento excêntrico;
  - As lesões do tipo V se caracterizavam pela formação de um tecido conectivo fibroso que, quando associado ao núcleo lipídico, compunha o fibroateroma ou lesão tipo Va. Havendo calcificação da lesão, esta passava a ser denominada lesão tipo Vb e, nos casos em que o núcleo lipídico era ausente ou escasso, tipo Vc. Tais lesões podiam provocar estreitamento luminal clinicamente relevante;
  - As lesões do tipo IV ou tipo V, que passavam por processo de ruptura, hematoma ou hemorragia e trombose eram lesões complicadas classificadas como tipo VIa, VIb, VIc, respectivamente. O quadro 1 ilustra a sequência de formação da placa, bem como suas características histológicas e sua correlação com a clínica, desenvolvidas pela AHA.
- Virmani e col.<sup>50</sup>, fundamentados em novos estudos de autópsia e angiográficos, propuseram modificações na classificação da AHA, até então vigente. Segundo eles, o processo de progressão das lesões ateroscleróticas não poderia ser explicado de forma linear

(lesões iniciais → lesões avançadas → eventos trombóticos → morte)<sup>50</sup>. Além disso, o modelo explicativo da AHA não era capaz de classificar novas evidências que surgiam na literatura, tais como lesões não fatais contendo área de ruptura<sup>54</sup> e presença de trombos em lesões não rotas<sup>55</sup>. As alterações propostas na classificação da AHA baseavam-se em

categorização das lesões mediante seus achados morfológicos, havendo importantes mudanças na descrição das lesões originalmente classificadas como tipo IV, V e VI (Quadro 2). Além da inovação na descrição das lesões, os autores também propuseram um novo modelo explicativo em que eventos como erosão e ruptura poderiam desencadear trombose seguida de morte

Quadro 1 – Sequência de formação da placa, bem como suas características histológicas e sua correlação com a clínica, desenvolvidas pela AHA.

Nomenclatura e Principal Histologia	Sequência de Progressão	Principal Mecanismo de Crescimento	Período de Início	Correlação Clínica	
Lesão tipo I (inicial) Macrófagos isolados Células espumosas		Crescimento principalmente à custa de acúmulo de lipídeos	A partir da 1ª década	Ausência de sintomas	
Lesão tipo II (estrias gordurosas) Acúmulo de lipídeos no espaço intracelular					
Lesão tipo III (intermediária) Lesões tipo II modificadas com pequenos reservatórios de lipídeos no extracelular					
Lesão tipo IV (ateroma) Lesões tipo II modificadas com núcleo de lipídeos no extracelular			Aumento acelerado de células musculares lisas e de colágeno	A partir da 3ª década	Período clinicamente silencioso ou com início dos sintomas
Lesão tipo V (fibroateroma) Núcleo(s) lipídico(s) e capa fibrosa ou calcificação ou fibrose					
Lesão tipo VI (complicadas). Defeitos na superfície, hematoma/hemorragia e trombose		Trombose, hematoma	A partir da 4ª década		

Quadro 2 – Categorização das lesões de acordo com seus achados morfológicos

Lesão Intimal não aterosclerótica	Espessamento Intimal	Distribuição intimal normal de CML	Trombose ausente	
		Ausência de lipídeos Ausência de células espumosas	Trombose ausente	
	Xantoma intimal, ou estrias gordurosas	Acúmulo de células espumosas Ausência de núcleo lipídico Ausência de capa fibrosa	Trombose ausente	
		CML em matriz de proteoglicanos Áreas de lipídeos extracelulares	Trombose ausente	
Intimal Patológica	Espessura	Características acima + Trombose luminal	Trombo oclusivo ocasionalmente	
		Sem erosão	Núcleo lipídico + capa fibrosa	Trombose ausente
	Fibroateroma	Com erosão	Características acima + Trombose luminal sem contato do trombo com o núcleo lipídico	Trombo oclusivo ocasionalmente
		Sem ruptura	Capa fibrosa fina infiltrada por macrófagos e linfócitos Raras CML Núcleo lipídico	Trombose ausente, podendo haver hemorragia dentro da placa
Lesões ateroscleróticas progressivas	Fibroateroma de capa fina	Capa fibrosa rota + Trombose luminal havendo contato do trombo com o núcleo lipídico	Trombo usualmente oclusivo	
		Nódulo Calcificado	Calcificação nodular eruptiva com placa fibrocalcificada subjacente Placa rica em colágeno	Trombo usualmente não-oclusivo
	Placa Fibrocalcificada	Grandes áreas de calcificação Poucas células inflamatórias Núcleo lipídico pode estar presente Estenose luminal significativa	Trombose ausente	

ou cicatrização da lesão<sup>50</sup>. Havia, portanto, lesões suscetíveis a complicações trombóticas e lesões estáveis após sofrer processo de cicatrização, ratificando, assim, a ideia gerada por Davies<sup>56</sup> sobre a vulnerabilidade das placas ateroscleróticas.

Atualmente, no entanto, o termo 'vulnerabilidade' vem sendo utilizado em um contexto mais amplo, o de 'indivíduo vulnerável'<sup>57,58</sup>. Estudos demonstraram que em pacientes vitimados por IAM, não só as lesões culpadas, mas também as lesões com características de estabilidade, as demais lesões vulneráveis e as placas ateroscleróticas em outro território arterial, apresentavam-se tomadas por infiltrado inflamatório<sup>59,60</sup>.

### Diabetes mellitus e aterosclerose

Dentre todos os fatores de risco para o desenvolvimento da doença aterosclerótica, o DM, sem dúvida, configura-se como um dos mais danosos<sup>41</sup>. A exposição prolongada à hiperglicemia, à hiperinsulinemia e a presença de resistência insulínica provocam alterações celulares em todas as etapas do processo aterosclerótico, exacerbando seu curso clínico<sup>16</sup>.

As células endoteliais sintetizam importantes substâncias bioativas com as finalidades de regular o tônus vasomotor, manter a propriedade de antiadesividade da membrana e manter em equilíbrio os fatores pró-coagulantes e anticoagulantes<sup>49</sup>.

O óxido nítrico (ON) produzido pelo endotélio é uma substância que, além de possuir ação vasodilatadora, também apresenta propriedades antiaterogênicas, visto que restringe a proliferação das células musculares lisas (CML), inibe a adesão e agregação plaquetária, bem como a adesão e infiltração leucocitária<sup>49</sup>. Sua produção é dependente da ativação da enzima endotelial óxido nítrico sintetase (ONS) e da presença, em níveis apropriados, de seu cofator, a tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>)<sup>61</sup>. Em pacientes diabéticos, a produção de ON está comprometida, o que contribuiu para surgimento e progressão da aterosclerose<sup>62</sup>.

A hiperglicemia exerce seus efeitos deletérios bloqueando a ativação da ONS e aumentando a produção de superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), que por sua vez reduz a biodisponibilidade da BH<sub>4</sub><sup>16</sup>. Ademais, a hiperglicemia decorrente do DM ocasiona glicotoxicidade e lipotoxidase, culminando com resistência insulínica, cujos efeitos através da inibição da via fosfatidil-inositol 3-quinase (PI3-quinase) também são deletérios às células endoteliais<sup>63</sup>.

Há evidências, ainda, de que no endotélio de diabéticos haja aumento da produção de vasoconstritores como a endotelina 1, a angiotensina II e vasoconstritores prostanoídes<sup>16</sup>. A endotelina 1, em especial, aumenta a permeabilidade vascular, induz a hipertrofia de CML, aumenta a produção de interleucina-6 e aumenta a retenção de sal e água, estimulando o sistema renina-angiotensina-aldosterona, reconhecidamente um fator precipitador de disfunção endotelial<sup>64</sup>.

Embora a hiperglicemia possa exercer efeitos diretos na progressão da aterosclerose e modular adversamente propriedades celulares através de inúmeros mecanismos, a via mais importante envolvida na patogênese da aterosclerose acelerada é aquela em que os produtos de glicação avançada (PGA) são formados a partir de reação não enzimática de proteínas e lipídeos<sup>64</sup>.

Além de inibir a via PI3-quinase, desencadeando disfunção das células endoteliais, os PGA modificam proteínas da matriz extracelular, causando perda de elasticidade da parede vascular, modificam proteínas intra e extracelulares, afetando a interação entre

o endotélio e os macrófagos, promovem inflamação na parede do vaso via ativação do fator nuclear Kappa B, aumentam a expressão do fator tissular da coagulação, das espécies reativas do oxigênio e das citocinas inflamatórias, porém diminuem a tromboomodulina e o ON<sup>62,65</sup>.

A hiperglicemia também ativa a via da proteína cinase C, que contribui para a produção excessiva de ânions superóxidos, a redução do ON e de metaloproteinases, o aumento de citocinas inflamatórias, de substâncias pró-coagulantes e para a disfunção endotelial<sup>66</sup>. Diabéticos têm uma produção aumentada de espécies reativas do oxigênio, que determinam a produção de peroxinitrito (potente superóxido), PGA e antagonista da ONS (por exemplo, a dimetilarginina assimétrica)<sup>67</sup>. Acredita-se que a p66<sup>shc</sup> seja uma molécula que tem importante papel no controle do estresse oxidativo<sup>62</sup>.

A resistência à insulina reduz a biodisponibilidade de ON (devido ao comprometimento da via PI-3K) e ativa a proteína cinase mitogênica, levando à produção de endotelina e pró-coagulantes. A consequência final será importante disfunção endotelial<sup>62,68</sup>.

Os ácidos graxos livres, em excesso nos diabéticos, estimulam a proteína cinase C, as nicotinamidas adenina dinucleotídeo fosfatases, inibem a prostaciclina sintetase, aumentam a resistência à insulina e contribuem para a produção de diacérol, que sabidamente é estimulante da proteína cinase C. Os adipócitos de diabéticos estimulam a produção de fator de necrose tumoral alfa, de outras citocinas inflamatórias e contribuem para a disfunção endotelial e de células musculares lisas<sup>66,69-71</sup>.

As CML têm sua função estimulada, gerando produção de matriz celular. Entretanto, em diabéticos, existe também uma sinalização para apoptose dessas células. A quantidade de CML no atheroma depende do balanço entre a migração e a apoptose<sup>62</sup>.

O paciente diabético apresenta um estado protrombótico, que reflete mudanças na trombose e fibrinólise. Em linhas gerais, ocorre aumento do fibrinogênio, na ativação do fator VII, aumento do PAI 1 no plasma e na placa, diminuição da uroquinase e aumento da agregação plaquetária. Nesses pacientes, existe uma anormalidade estrutural dos coágulos, que são mais resistentes à degradação e aos elevados níveis séricos de PAI-1<sup>62,72</sup>.

Classicamente, a dislipidemia do paciente diabético é caracterizada pelo aumento dos triglicerídeos, do colesterol LDL e pela redução do HDL colesterol. Sabe-se que as moléculas de LDL colesterol pequenas e densas participam ativamente do processo aterosclerótico nesse subgrupo de pacientes. O excesso de ácidos graxos que chega ao fígado aumenta a produção de VLDL e ésteres de colesterol, que são responsáveis em parte pela característica da dislipidemia desses pacientes<sup>62,73</sup>.

Acredita-se haver um efeito aditivo entre os clássicos fatores de risco para aterosclerose e diabetes mellitus<sup>62</sup>.

Em virtude de a maioria dos casos de SCA ocorrerem em lesões ateroscleróticas não obstrutivas, atribui-se ao processo de formação e organização do trombo o potencial de morbimortalidade decorrente das DAC<sup>74</sup>. A adesão e a agregação plaquetária na área da lesão são, portanto, eventos críticos da atherotrombose<sup>72,75</sup>.

No endotélio normal, o ON e as prostaglandinas I<sub>2</sub> têm a função de inibir a adesão e a agregação plaquetária; todavia, em pacientes diabéticos, as plaquetas são menos responsivas a tais efeitos<sup>75</sup>. O endotélio também pode contribuir para a ativação plaquetária em pacientes diabéticos através da liberação de fatores pró-coagulantes

tes, como o FvW, que, ao conectar-se às glicoproteínas Ib e IIb/IIIa, estimula a interação das plaquetas com a fibrina<sup>75</sup>. O DM também aumenta a expressão do fator tecidual e de vários outros fatores de coagulação<sup>72</sup>.

## CONCLUSÃO

O número de pessoas com diabetes *mellitus* tem crescido de forma marcante nos últimos anos e a expectativa é de que esse crescimento torne-se ainda mais intenso nos próximos anos. A DAC é responsável pela maioria das mortes dos pacientes diabéticos.

A fisiopatologia da DAC nos diabéticos difere em alguns aspectos daquela em outros pacientes. A exposição prolongada à hiperglicemia, à hiperinsulinemia e a presença de resistência insulínica provocam alterações celulares em todas as etapas do processo aterosclerótico, exacerbando seu curso clínico.

Não há dúvidas de que o DM acelera a aterosclerose coronariana e que os diabéticos representam um subgrupo de pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, em especial os coronarianos.

## REFERÊNCIAS

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S62-S7.
2. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136.
3. Bonow RO, Gheorghiadu M. The diabetes epidemic: a national and global crisis. *Am J Med* 2004;116(Suppl 5A):2S-10S.
4. 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.
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
6. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414(6865):782-7.
7. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316(7134):823-8.
8. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;28(9):2130-5.
9. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44(Suppl 2):S14-21.
10. Salles GF, Bloch KV, Cardoso CR. Mortality and predictors of mortality in a cohort of Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004;27(6):1299-305.
11. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care* 2008;31(3):596-615.
12. Straka RJ, Liu LZ, Girase PS, et al. Incremental cardiovascular costs and resource use associated with diabetes: an assessment of 29,863 patients in the US managed-care setting. *Cardiovasc Diabetol* 2009;26(8):53.
13. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2(2):120-6.
14. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241(19):2035-8.
15. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998;339(13):861-7.
16. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287(19):2570-81.
17. Feskens EJ, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. *J Clin Epidemiol* 1992;45(11):1327-34.
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
19. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18(2):258-68.
20. Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28(12):2901-7.
21. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, et al. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? Results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 2005;28(7):1588-93.
22. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
23. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41(7):784-90.
24. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332(7533):73-8.
25. Barrett-Connor E, Giordina EG, Gitt AK, et al. Women and heart disease: the role of diabetes and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2004;164(9):934-42.
26. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, et al. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004;164(13):1422-6.
27. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, et al. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med* 2005;165(4):430-5.
28. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
29. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
30. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-53.
31. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59(1):8-13.
32. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263(21):2893-8.
33. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, et al. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(3):612-9.
34. Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL, et al. Sex differences in fasting glycemia as a risk factor for ischemic heart disease death. *Am J Epidemiol* 1991;133(6):565-76.



35. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, et al. Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162(2):209-16.
36. Saydah SH, Miret M, Sung J, et al. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care* 2001;24(8):1397-402.
37. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141(6):413-20.
38. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001;322(7277):15-8.
39. D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Karter AJ, et al. Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2004;27(9):2234-40.
40. Sobenin IA, Tertov VV, Orekhov AN. Atherogenic modified LDL in diabetes. *Diabetes* 1996;45(Suppl 3):S35-9.
41. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992;12(6):647-56.
42. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, et al. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000;133(2):81-91.
43. Montecucco F, Mach F. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Semin Immunopathol* 2009;31(1):1-3.
44. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
45. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1994;14(5):840-56.
46. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92(5):1355-74.
47. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
48. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111(25):3481-8.
49. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.
50. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(5):1262-75.
51. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74(2):213-20.
52. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685-95.
53. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85(1):391-405.
54. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. *Am J Cardiol* 1991;68(7):36B-50B.
55. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89(1):36-44.
56. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996;94(8):2013-20.
57. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108(14):1664-72.
58. Libby P. Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature. *Am J Cardiol* 2006;98(12A):3Q-9Q.
59. Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, et al. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1585-93.
60. Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE, et al. Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(10):1895-900.
61. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106(7):804-8.
62. Consentino F, Ryden L, Francia P, et al. Diabetes mellitus and metabolic syndrome. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, (editors). *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press Inc; 2009. p. 465-495.
63. Laursen JB, Somers M, Kurz S, et al. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. *Circulation* 2001 Mar 6;103(9):1282-8.
64. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;113(15):1888-1904.
65. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006;114:597-605.
66. Rask-Madsen C, King GL. Proatherosclerosis mechanisms involving protein Kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:487-496.
67. Paiva H, Lehtimäki T, Laasko J, et al. Plasma concentration of asymmetric-dimethyl-arginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003;52:303-307.
68. Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-Kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem* 2002;277:1794-1799.
69. Xu Y, He Z, King GL. Introduction of hyperglycemia and dyslipidemia in the pathogenesis of diabetic vascular complications. *Curr Diab Rep* 2005;5:91-97.
70. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, et al. Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes* 2005;54:1640-1648.
71. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, et al. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IκBα. *Diabetes* 2002;51:2005-2011.
72. De Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, et al. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina. A study with intracoronary angiography and ultrasound. *Circulation* 1995;92(6):1408-13.
73. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: Addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:379-387.
74. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007;99(4A):6B-14B.
75. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001;15(1):44-54.

# Tendinopatia dos fibulares\*

## Fibular tendinopathy

Dérick Patrick Artioli<sup>1</sup>, Heitor Donizetti Gualberto<sup>2</sup>, Diego Galace de Freitas<sup>2</sup>, Gladson Ricardo Flor Bertolini<sup>3</sup>

\*Recebido do Pavilhão Fernandinho Simonsen no Ambulatório de Fisioterapia em Afecções do Pé, Tornozelo, Vasculares e Amputações da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Ressaltar as características do acometimento dos tendões fibulares e o seu tratamento. O objetivo deste estudo foi analisar as diferenças referentes à nomenclatura do acometimento dos tendões, a etiologia, incidência, sintomatologia e o tratamento da tendinopatia dos fibulares.

**CONTEÚDO:** Foram consultados os bancos de dados da Pubmed, CAPS e Google acadêmico, bem como revistas científicas com as seguintes palavras-chaves: tendinose, tendinopatia, tendinite e tenossinovite dos músculos fibulares. Além disso, livros também foram verificados. Foram revisadas 33 referências bibliográficas e foi encontrado que a tendinopatia está ligada a um processo degenerativo, a etiologia é de caráter multifatorial, sua maior incidência é em esportes como basquete, balé e atletismo. Nos achados clínicos, encontra-se fraqueza muscular e nem sempre há dor.

**CONCLUSÃO:** Quando há prevalência de processo degenerativo a nomenclatura mais correta a ser utilizada é tendinopatia, ocorrendo com maior frequência em esportes e não sendo obrigatória a presença de dor. Apesar de o tratamento ser pouco descrito, os exercícios excêntricos parecem trazer os melhores resultados, porém, há a necessidade de outros estudos que abordem o tema.

**Descritores:** Fibulares, Fisioterapia, Lesões dos tendões, Reabilitação, Tendinopatia, Tratamento.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** To describe the characteristics of the involvement of the peroneal tendons and their treatment. The aim of this study was to analyze the differences regarding the nomenclature of the affected tendon, the etiology, incidence, symptoms and treatment of peroneal tendinopathy.

**CONTENTS:** Web pages for search (PubMed, Google scholar and CAPS) and journals were consulted with the following keywords: tendinosis; tendinopathy, tendinitis and tenosynovitis of the peroneal muscles. In addition, books were also checked. We reviewed 33 references and found that tendinopathy is related to a degenerative process, the etiology is multifactorial, and its highest incidence is in sports like basketball, ballet and athletics. In clinical findings, there is muscle weakness and there is not always pain.

**CONCLUSION:** When there is prevalence of the degenerative process more accurate nomenclature to be used is tendinopathy, occurring more frequently in sports and not being required the presence of pain. Although the treatment is not well described, eccentric exercises seem to bring the best results, however, there is a need for further studies that will address this issue.

**Keywords:** Peroneal, Physiotherapy, Rehabilitation, Tendinopathy, Tendon injuries, Treatment.

### INTRODUÇÃO

A afecção dos tendões fibulares é pouco descrita na literatura, portanto este estudo ressalta as características do acometimento destes tendões e a reabilitação, facilitando o diagnóstico e o início do tratamento precoce.

Foi encontrado que a nomenclatura de tendinite refere-se apenas a reação inflamatória, porém quando existe sinais de degeneração na lesão, tendinose ou tendinopatia são nomes mais corretos a serem utilizados, mas não se sabe se uma situação dá origem a outra<sup>1,2</sup>.

A etiologia da tendinose dos fibulares parece advir de estados repetitivos de tendinite, sendo a ruptura tendinosa o estágio final dessa situação de degeneração, sendo sua origem multifatorial<sup>1-6</sup>. Portanto, surge a dificuldade de determinar o que é tendinite e o que já passou a ser tendinose. Logo, a descrição de sintomas como edema, sinovite palpável, dor a palpação, ao alongamento e durante a contração concêntrica resistida, facilita a definição de tendinopatia (ou tendinose)<sup>1,5,6</sup>. O tratamento específico para a tendinose dos fibulares não foi encontrado na literatura, existem apenas sugestões de tratamento como repouso, uso de bandagem, alongamento, fortalecimento com exercícios excêntricos, porém, há grande diferença na capacidade de reparação de cada pessoa<sup>3</sup>.

1. Fisioterapeuta do Centro Municipal de Reabilitação de Itanhaém; Fisioterapeuta Especialista em Fisioterapia Musculoesquelético pela Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

2. Fisioterapeuta Supervisor da Especialização em Fisioterapia Musculoesquelético pela Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

3. Fisioterapeuta e Docente da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Maringá, PR, Brasil.

Apresentado em 28 de maio de 2010

Aceito para publicação em 22 de julho de 2010

Endereço para correspondência:

Dérick Patrick Artioli

Av. Condessa de Vimieiros, 924 – Centro

11740-000 Itanhaém, SP.

Fone: (13) 8139-3459

E-mail: derricksantacasa@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Para a realização deste estudo, foram consultadas as bases de dados da PubMed, CAPS e Google acadêmico, bem como revistas científicas com as seguintes palavras-chaves em ordem de importância: tendinose (tendinosis), tendinopatia (tendinopathy), tendinite (tendinitis) e tenossinovite (tenosynovitis) dos músculos fibulares ou dos músculos perioniais (peroneal muscles). Além disso, livros também foram consultados.

Apenas 33 referências bibliográficas foram selecionadas, devido sua correlação com o objetivo do estudo, variando de 1984 a 2008, sendo 28 artigos e cinco livros. Os estudos encontrados que apresentavam uma das palavras-chaves, porém, referiam-se ao membro superior, foram excluídos.

O objetivo deste estudo foi encontrar na literatura a definição, etiologia, incidência, sintomatologia e tratamento da tendinopatia dos músculos fibulares.

## DEFINIÇÃO

O acometimento dos tendões é chamado de forma generalizada de tendinite ou tendinopatia, porém existem situações com diferentes características e que passam a serem encaradas por um único nome que abrangem todas elas. O espectro histopatológico das tendinopatias é amplo e varia de lesões inflamatórias (tendinites) à tendinose degenerativas<sup>7</sup>. A tendinopatia pode ser definida como acúmulo de fadiga, micro trauma no tendão<sup>3</sup> e por falha no processo de cura<sup>8</sup>.

Sabe-se que existem múltiplas causas de dor no pé e no tornozelo, sendo a tendinite uma delas<sup>9</sup>. Tendinites e tenossinovites são descritas como inflamação do tendão ou de sua bainha, respectivamente, que estão relacionadas a atividades prolongadas e repetitivas<sup>10</sup>. Já a tendinose também é nomeada tendinopatia crônica e representa, uma condição crônica dolorosa do tendão, sendo difícil distingui-la de ruptura parcial devido a clínica e os achados de imagem serem iguais ou semelhantes. Estes parecem coexistir na mesma condição. Porém não se sabe se uma situação dá origem a outra<sup>11</sup>.

A nomenclatura certa a ser utilizada tem relação com a homeostase do sistema esquelético, ou seja, o estado de equilíbrio que quando recebe uma força ou estresse externo tenta se reequilibrar, a partir daí, pode ocorrer à adaptação com êxito, lesão (colapso temporário) ou morte (colapso definitivo). Quando ocorre falha nessa readaptação, desencadeia o processo inflamatório que é caracterizado por dor, edema, aumento da vascularização, vermelhidão, calor e proteção do local da lesão, quando isso ocorre nos tendões é chamada de tendinite. Apesar de a situação inflamatória ser um processo benéfico para que ocorra a cura, também ocorre diminuição do limiar de tolerância do local, ou seja, enfraquecimento das fibras e das estruturas do tendão, tornando a região mais suscetível e vulnerável a uma lesão. Isso desencadeia um ciclo vicioso, que posteriormente evolui com degeneração, já que o colágeno perde sua capacidade de reparo<sup>1</sup>, afetando a estrutura do tendão e sua capacidade de absorver e transmitir forças, caracterizando a tendinose<sup>8</sup>. Não há um mecanismo conhecido e exato do processo patológico da tendinose<sup>12</sup>, mas considera-se que representa uma falha interna das células do tendão na reparação e remodelação da matriz extracelular<sup>7</sup>.

A degeneração do tendão é o aspecto mais intimamente relacionado à tendinose, pois apesar de ocorrer inflamação secundária

nos tecidos adjacentes, foi verificado em biópsia que quase não existem células inflamatórias no tecido anormal<sup>1</sup>, assim como não há sinais clínicos, histológicos<sup>2</sup> ou por técnica de micro hemodiálise<sup>13</sup>, pois na verdade ocorre diminuição da elasticidade e resistência do tendão devido ao ciclo vicioso. Portanto, a ausência (ou a presença mínima) de células inflamatórias torna contraditório o uso de termos como “tendinite” ou “tendonite”, e as mudanças degenerativas nos tendões são melhores descritas por “tendinose” ou “tendinopatia crônica”<sup>11</sup>. Já que as lesões tendinosas podem não passar por uma fase inflamatória e podem resultar em estado permanente de acometimento<sup>8</sup>.

## ETIOLOGIA

A etiologia das tendinopatias é multifatorial<sup>8,14</sup>, sendo essas algumas das causas: falha na mecânica do pé, calçados impróprios, trauma agudo ao tendão, erros de treinamentos esportivos, alinhamento em varo do retópé e incluem a lesão por sobrecarga<sup>2,6</sup>. A sobrecarga parece ser consenso geral entre os autores, ou seja, a tendinopatia dos fibulares está relacionada a atividades prolongadas, repetitivas e de forças submáximas levando o tendão à fadiga<sup>3,10,15</sup>. Essa intensa atividade repetitiva é descrita por LaStayo e col.<sup>16</sup> por ser predominantemente excêntrica, comprometendo a capacidade de reparo dos tendões fibulares, onde a ocorrência do processo degenerativo está associada a uma reparação angioproblástica anormal.

A entorse lateral crônica do tornozelo é a etiologia mais descrita<sup>4,5,10,14,17,18</sup>. Quando há uma entorse em inversão, pode ocorrer uma pequena lesão por alongamento excessivo dos músculos e tendões fibulares, o que gera diminuição da acuidade proprioceptiva e isso contribuiria para novas entorses<sup>19</sup>, instabilidade ligamentar crônica<sup>5</sup> ou a instabilidade crônica de tornozelo<sup>10</sup> gerando estresse repetitivo. Outros fatores que ocorrem por consequência das entorses de tornozelo (ou não) são precursores da tendinopatia: fraturas do maléolo lateral ou calcâneo<sup>5,10,14,17,18,20,21</sup>, pinçamento tendinoso por fragmentos de fratura de fíbula e calcâneo<sup>22</sup>.

Além de desequilíbrios musculares (tibial anterior ou posterior e os fibulares), músculos acessórios que derivam do músculo fibular curto diminuem o espaço retro maleolar para outros tendões, podendo gerar atrito entre eles<sup>4,5,18</sup>. A simples disposição anatômica do tendão fibular curto já é desfavorável (entre maléolo lateral e o fibular longo, sofre compressão durante a dorsiflexão)<sup>23</sup>, porém algumas alterações anatômicas como variação do sulco retro maleolar<sup>10</sup>, hipertrofia do túberculo fibular no calcâneo<sup>10,17,24</sup>, os *peroneum* (osso sesamoide)<sup>17,18,25</sup> também são considerados fatores etiológicos.

A artrite reumatoide é descrita na literatura como possível acometedora dos tendões fibulares<sup>5</sup>, principalmente na região do túberculo dos fibulares<sup>17</sup> causando dificuldade para estes pacientes suportarem o peso corporal<sup>26</sup>.

## INCIDÊNCIA

A tendinopatia dos fibulares é confundida às vezes com uma entorse de tornozelo aguda<sup>24</sup>, onde apenas 60% são diagnosticadas na primeira avaliação clínica<sup>10</sup>. É mais comum ocorrer acometimento do fibular curto do que do longo<sup>6,15</sup>, sendo no fibular lon-

go mais frequente na altura do maléolo lateral e na face plantar do osso cuboide<sup>27</sup>.

Os esportes com maior ocorrência são: patinação, futebol, atletismo, basquete e balé<sup>6,15,18,23</sup>. Como já descrito, a entorse de tornozelo crônica faz parte da etiologia dessa afecção, onde esta condição representa de 10% a 30% de todas as lesões envolvendo esportes, sendo a lesão mais frequente no basquete<sup>28</sup>. Das lesões crônicas no balé, a tendinopatia dos fibulares é uma delas<sup>10,29</sup>.

Na instabilidade lateral crônica de tornozelo, a tendinopatia dos fibulares pode acometer valores superiores a 77%<sup>10</sup>. Sendo que a dor crônica da tendinopatia tem maior incidência na porção média do tendão, mas também pode ocorrer em sua porção proximal (junção miotendínea) ou distal (junção tendão-osso)<sup>11</sup>.

As variações anatômicas também são fatores etiológicos já descritos, como o sulco retro maleolar raso ou estreito (82% são côncavos; 11% são retos; 7% são convexos), a presença de fibulares acessórios (quarto fibular, 12%-22%) e *os peroneum*, que quando calcificado é visível em 20% das radiografias da população geral, porém isso ainda não foi bem determinado em um estudo radiográfico grande<sup>5,10,18,24</sup>.

A hipertrofia do tubérculo fibular no calcâneo está bem desenvolvida em 24% da população e gera distúrbios principalmente no fibular curto<sup>17</sup>. Essa hipertrofia foi descrita por Heckman e col.<sup>10</sup> em 29% dos indivíduos com comprometimento dos fibulares.

Por fim, Sinha e col.<sup>33</sup> citam que a tendinopatia fibular é causa comum de dor lateral no tornozelo.

## SINTOMATOLOGIA

Quando ocorre acometimento dos tendões fibulares é frequente o relato de dor na região lateral do tornozelo e instabilidade<sup>14,18</sup>. Essa dor ou desconforto concentrado ao longo do trajeto dos fibulares é referido na palpação retro maleolar (maléolo lateral) e, piora com dorsiflexão passiva e eversão resistida do retopé<sup>4,15,20</sup>. A dor também pode ser relatada durante o alongamento passivo desses tendões, flexão plantar resistida e eversão do primeiro raio<sup>4</sup>. Principalmente durante o trabalho excêntrico desses músculos que dor e fraqueza podem ser constatadas<sup>5,16</sup>. Edema localizado doloroso de longa duração (mais do que três meses) pode ser encontrado nas tendinopatias<sup>5,6,11,13,18,22</sup>. A tendinopatia dos fibulares pode ser acompanhada de crepitação dos tendões<sup>4</sup> e de inversão involuntária do pé durante caminhada, principalmente em solo rígido<sup>22</sup>.

Pode ocorrer ruptura dos tendões por uma inversão repentina<sup>6</sup>, sendo que na tendinopatia dos fibulares pós-fratura de calcâneo, a reclamação mais comum, é a incapacidade do paciente em resistir a uma inversão do pé. Essa afecção frequentemente pode ocasionar instabilidade lateral seguida da entorse do tornozelo<sup>22</sup> e apesar da dor lateral do pé e tornozelo ser com frequência diagnosticada como tendinite dos fibulares, esse sintoma pode ser resultado de uma ruptura desses tendões. A ruptura também pode ser evidenciada na associação de tendinose dos fibulares com *os peroneus*<sup>30</sup>.

A presença da tendinopatia pode ser demonstrada por ressonância magnética ou ultrassonografia<sup>12</sup>. Estes são bons recursos para diferenciar a confusão que é feita entre o diagnóstico de tendinopatia dos fibulares e a síndrome do cuboide<sup>31</sup>.

## TRATAMENTO

Lesões dos tendões provavelmente ocorrem todos os dias ao andar, correr, levantar e durante outras atividades, porém nem todas as pessoas que correm apresentam acometimento dos tendões, isso demonstra que há uma variabilidade na capacidade de reparação de cada pessoa<sup>3</sup>. A etiologia da tendinose dos fibulares é bastante variável e isso torna difícil a padronização de um protocolo de tratamento. Porém, se a causa for identificada deverá ser incorporada ao programa de reabilitação<sup>8</sup>.

Encontraram-se poucas referências direcionadas ao tratamento da tendinopatia dos fibulares, porém Heckman e col.<sup>10</sup> descreveram que o tratamento consiste em repouso, crioterapia, compressão, alterar as atividades e a fisioterapia inclui alongamento, fortalecimento, exercícios proprioceptivos e uso de órteses para melhorar o alinhamento dos pés. Esses autores não descreveram quais músculos devem ser alongados e fortalecidos, apenas relataram que a tendinopatia dos fibulares inicialmente devem ser tratadas de forma conservadora e que geralmente respondem a esse tipo de tratamento.

Os exercícios excêntricos resistidos são descritos como benéficos e necessários para recuperação máxima, apesar de ironicamente ser uma das causas da tendinopatia. Quando realizado de forma crônica e progressiva, esse tipo de exercício leva o tecido a uma remodelação benéfica, adaptativa às necessidades funcionais e as atividades esportivas. O tempo de tratamento da tendinose perdura-se por aproximadamente um ano<sup>16</sup>.

Há relato de que a correção da posição da fíbula através de bandagem (tração pósterolateral da porção distal da fíbula) é uma forma preventiva de se evitar entorse de tornozelo, sendo esta uma das etiologias do acometimento dos tendões fibulares, podendo-se adotar essa prática ao protocolo de tratamento<sup>28</sup>.

Apesar de a literatura ressaltar a importância da reabilitação dos fibulares, a quantificação dos resultados dos tratamentos ainda é pequena, isso torna difícil a análise dos benefícios e desvantagens de cada tratamento<sup>32</sup>.

## CONCLUSÃO

Quando há a presença de células inflamatórias mínimas e a prevalência do processo degenerativo, a nomenclatura mais adequada parece ser a tendinopatia. As causas mais comuns estão relacionadas à prática esportiva (atletismo, basquete e balé): a entorse de tornozelo recorrente; sobrecarga; sequelas de fraturas de tornozelo e pé. A dor, fraqueza e limitação funcional são os principais achados clínicos, não sendo a dor um sintoma obrigatório. O exercício excêntrico tem sido descrito como forma de tratamento das tendinopatias em geral, porém não foram encontrados estudos direcionados exclusivamente ao tratamento dos tendões fibulares. Sendo assim, há a necessidade de outros estudos que venham a abordar este tema.

## REFERÊNCIAS

1. Greve JMD. Tratado de medicina da reabilitação. São Paulo: Roca; 2007. p. 153-5, 1009-24.
2. Prentice WE, Voight ML. Técnicas em reabilitação músculo-esquelética. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 563-600.



3. Archambault J. Tendon micromechanics and research methods in tendinopathy. *J Musculoskel Neuronal Interact* 2003;3(4):326-8.
4. Andrews JR, Harrelson GL, Wilk KE. *Reabilitação física do atleta*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 349-98.
5. Pardini AG, Souza JMG. *Clínica ortopédica: atualização em cirurgia do pé e tornozelo*. Vol. 2/2, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 63-74
6. Porter DA, Schon LC. *Baxter's the foot and ankle in sport*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2007.
7. Speed CA. Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions. *Rheumatology* 2001;40(12):1331-6.
8. Kountouris A, Cook J. Rehabilitation of Achilles and patellar tendinopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(2):295-316.
9. Leerar PJ. Differential diagnosis of tarsal coalition versus cuboid syndrome in an adolescent athlete. *J Orthop Sports Phys Ther* 2001;31(12):702-7.
10. Heckman DS, Reddy S, Pedowitz D, et al. Operative treatment for peroneal tendon disorders. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(2):404-18.
11. Alfredson H, Lorentzon R. Chronic Achilles tendinosis: recommendations for treatment and prevention. *Sports Med* 2000;29(2):135-46.
12. Patla CE, Abbott JH. Tibialis posterior myofascial tightness as a source of heel pain: diagnosis and treatment. *J Orthop Sports Phys Ther* 2000;30(10):624-32.
13. Alfredson H, Thorsen K, Lorentzon R. In situ microdialysis in tendon tissue: high levels of glutamate, but not prostaglandin E2 in chronic Achilles tendon pain. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1999;7(6):378-81.
14. Gilula LA, Oloff L, Caputi R, et al. Ankle tenography: a key to unexplained symptomatology – Part II: Diagnosis of chronic tendon disabilities. *Radiology* 1984;151(3):581-7.
15. Salomão O, Carvalho Junior E, Fernandes TD, et al. Lesões tendíneas no pé e no tornozelo do esportista. *Rev Bras Ortop* 1993;28(10):731-6.
16. LaStayo PC, Woolf JM, Lewek MD, et al. Eccentric muscle contractions: their contribution to injury, prevention, rehabilitation, and sport. *J Orthop Sports Phys Ther* 2003;33(10):557-71.
17. Nery CAS, Barroco RS. Hipertrofia do tubérculo peroneiro: uma contribuição ao estudo dos diagnósticos diferenciais das talalgias em crianças. *Rev Bras Ortop* 1993;28(7):474-6.
18. Wang XT, Rosenberg ZS, Mechlin MB, et al. Normal variants and diseases of the peroneal tendons and superior peroneal retinaculum: MR imaging features. *Radiographics* 2005;25(3):587-602.
19. Refshauge KM, Kilbreath SL, Raymond J. Deficits in detection of inversion and eversion movements among subjects with recurrent ankle sprains. *Orthop Sports Phys Ther* 2003;33(4):166-76.
20. Myerson M, Quill GE Jr. Late complications of fractures of the calcaneus. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(3):331-41.
21. Sanders R. Displaced intra-articular fractures of the calcaneus. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82(2):225-50.
22. Rosenberg ZS, Feldman F, Singson RD, et al. Peroneal tendon injury associated with calcaneal fractures: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149(1):125-9.
23. Toledo SD, Akuthota V, Drake DF, et al. Sports and performing arts medicine. 6. Issues relating to dancers. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(3 Suppl 1):S75-8.
24. Tjin A Ton ER, Erta T, et al. MR imaging of peroneal tendon disorders. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(1):135-40.
25. Requejo SM, Kulig K, Thordarson DB. Management of foot pain associated with accessory bones of the foot: two clinical case reports. *J Orthop Sports Phys Ther* 2000;30(10):580-94.
26. Shrader JA. Nonsurgical management of the foot and ankle affected by rheumatoid arthritis. *J Orthop Sports Phys Ther* 1999;29(12):703-17.
27. O'donnell P, Saifuddin A. Cuboid oedema due to peroneus longus tendinopathy: a report of four cases. *Skeletal Radiol* 2005;34(7):381-8.
28. Moiler K, Hall T, Robinson K. The role of fibular tape in the prevention of ankle injury in basketball: A pilot study. *J Orthop Sports Phys Ther* 2006;36(9):661-8.
29. Negus V, Hopper D, Briffa NK. Associations between turnout and lower extremity injuries in classical ballet dancers. *J Orthop Sports Phys Ther* 2005;35(5):307-18.
30. Thompson FM, Patterson AH. Rupture of the peroneus longus tendon. Report of three cases. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71(2):293-5.
31. Jennings J, Davies GJ. Treatment of cuboid syndrome secondary to lateral ankle sprains: a case series. *J Orthop Sports Phys Ther* 2005;35(7):409-15.
32. Nishikawa T, Grabiner MD. Peroneal motoneuron excitability increases immediately following application of a semirigid ankle brace. *J Orthop Sports Phys Ther* 1999;29(3):168-76.
33. Sinha P, Kim A, Umans H, et al. Scintigraphic findings in peroneal tendonitis: a case report. *Clin Nucl Med* 2000;25(1):17-9.

# Esclerose lateral amiotrófica e o tratamento com células-tronco\*

## *Amyotrophic lateral sclerosis and stem cells treatment*

Sabrina Rodrigues Lima<sup>1</sup>, Karina Braga Gomes<sup>2</sup>

\*Recebido da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que afeta os neurônios motores inferiores e superiores e que, frequentemente, encontra-se associada às alterações bulbares e no trato piramidal. Apesar de existirem algumas variações nas manifestações clínicas, no padrão de progressão da doença e na expectativa de vida após o início dos sintomas, o diagnóstico é realizado através de exame clínico e, muitas vezes, é dado por exclusão. Para o tratamento da ELA existe, até o momento, apenas um medicamento aprovado pelo FDA, o riluzol, sendo que outros fármacos são frequentemente associados à terapia no intuito de amenizar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente. O objetivo deste estudo foi atualizar os conhecimentos referentes à doença, bem como discutir os protocolos de tratamento com células-tronco mais recentes para ELA.

**CONTEÚDO:** No sentido de se procurar um tratamento efetivo para a ELA, vários pesquisadores vêm utilizando células-tronco devido ao potencial destas de se diferenciarem em diferentes tipos de células nervosas *in vivo* e *in vitro* e que quando transplantadas no cérebro, são capazes de sobreviver, migrar e integrar, apresentando uma funcionalidade ativa. Assim, foi realizado um levantamento dos principais estudos que avaliaram o uso das células-tronco como tratamento da ELA.

**CONCLUSÃO:** Enquanto todas as indagações sobre o uso das células-tronco não forem elucidadas; e não forem propostas terapias que garantam a sua eficácia e segurança para os pacientes,

novas pesquisas ainda são necessárias a fim de utilizar a terapia celular como alternativa de tratamento da ELA.

**Descritores:** Células-tronco, Esclerose lateral amiotrófica, Tratamento.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease which affects upper and lower motor neurons and is frequently associated to alterations in bulbar and pyramidal tract. Although there are variations on clinical manifestations, on disease progression and life expectation after the first symptoms, diagnosis is usually made by clinical evaluation and exclusion. At the moment there is only one medicament approved by FDA, riluzole, which is frequently associated with others to decrease symptoms and improve patient's life quality. The present revision has the objective to bring up to date the knowledge about the ALS, as well discuss the more recent stem cells protocols for ALS treatment.

**CONTENTS:** As a tentative to find an effective treatment for ALS many researches are using stem cells due their capacities to differentiate in many neuronal cell types *in vivo* and *in vitro* and when transplanted into the brain, these cells are capable of survive, migrate and integrate showing a functional activity. The present work shows the main studies that had evaluated the use of the stem cells as treatment of ALS.

**CONCLUSION:** While all the investigations about the stem cells use aren't elucidated and there aren't proposals therapies that guarantee the effectiveness and patient's security, new research are still necessary in order to use the cellular therapy as alternative of treatment of ELA.

**Keywords:** Amyotrophic lateral sclerosis, Stem cells, Treatment.

### INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA), também conhecida como doença de Charcot ou doença de Lou Gehring, e pertencente ao grupo das doenças do neurônio motor, é caracterizada pela progressiva degeneração dos neurônios motor superior (NMS) e inferior (NMI), geralmente associada ao envolvimento bulbar e do trato piramidal. Os neurônios motores são responsáveis pelo controle e comunicação entre o sistema nervoso e os músculos voluntários, ao transmitirem mensagens dos neurônios localizados no cérebro (NMS) para os neurônios na medula espinhal (NMI), e destes aos músculos do controle voluntário. Assim, os sinais clínicos da ELA são evidenciados nos membros inferiores, superiores e, posteriormente, nas demais regiões do tórax e pescoço<sup>1,2</sup>.

1. Farmacêutica Industrial do Centro Universitário Newton Paiva; Especialista em Biotecnologia da Faculdade de Saúde Ibituruna; Pós-Graduada da Faculdade de Saúde Ibituruna. Montes Claros, MG, Brasil

2. Farmacêutica-Bioquímica da Universidade Federal de Minas Gerais; Doutorado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Minas Gerais; Professora da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

Apresentado em 04 de março de 2010

Aceito para publicação em 08 de setembro de 2010

Endereço para correspondência:

Dra. Karina Braga Gomes

Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais

Av. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha

31270-901 Belo Horizonte, MG.

Fone/Fax: 55 (31) 3409-6895

E-mail: karina@coltec.ufmg.br

Os sinais clínicos percebidos na ELA vão desde o envolvimento dos NMI (atrofia com posterior fraqueza muscular, hiporreflexia, câimbras musculares e fasciculações), ao envolvimento dos NMS (espasticidade, hiperreflexia, clônus e sinais de Hoffmann ou Babinski), e dos sinais bulbares (fraqueza na musculatura facial e do pescoço, disartria, disfagia e sialorréia). Estes sintomas culminam com o comprometimento do diafragma, acarretando dificuldade respiratória com conseqüente dependência crônica da ventilação, ou morte por parada respiratória. Os reflexos abdominais, o controle de esfíncter, o intelecto e os sentidos, na grande maioria dos casos, estão preservados<sup>1,3</sup>.

Segundo Andrews<sup>4</sup>, apesar das manifestações clínicas, do padrão de progressão da doença e da expectativa de vida após o diagnóstico variar de pessoa para pessoa, aproximadamente 50% dos pacientes sobrevivem por pouco mais de dois anos após o início dos sintomas e menos de 10% sobrevivem mais de 10 anos.

O diagnóstico da ELA é realizado através de exame clínico suportado por testes neurofisiológicos, não existindo testes laboratoriais de definição, o que acarreta muitas vezes em um diagnóstico por exclusão. O critério El Escorial, desenvolvido no final da década de 1980 e atualizado na década seguinte, é amplamente utilizado, apesar de ter suas limitações e de permitir que alguns pacientes venham a falecer da doença sem se qualificar nos critérios<sup>5</sup>.

A classificação de certeza do diagnóstico pelo El Escorial é dividida em: ELA típica (sinais de acometimento de NMI e NMS em três ou mais regiões: bulbar, cervical, torácica ou lombossacral); ELA provável (sinais de acometimento de NMI e NMS em duas regiões); ELA provável com evidências neurofisiológicas (NMI e NMS em uma região; ou NMS em uma região ou mais regiões com evidência eletromiográfica de deservação em dois ou mais membros); ELA possível (sinais de acometimento de NMI e NMS em uma região); ELA suspeita (sinais de acometimento de somente NMI em uma ou mais regiões; ou somente NMS em uma ou mais regiões)<sup>4,5</sup>.

Com relação à epidemiologia da doença, a ELA apresenta variações na Ásia, na Europa e nas Américas do Norte e do Sul. Segundo Palermo, Lima e Alvarenga<sup>6</sup>, a taxa de incidência varia de 0,3:100.000 habitantes/ano na China até 3,9:100.000/ano na Ilha de Guam e na península de Kii no Japão. Já a prevalência é de aproximadamente 2,5:100.000 habitantes para os países analisados, exceto no sul do Japão (penínsulas de Kii e Honshu) que apresenta uma média de 150:100.000 habitantes. A maior prevalência encontra-se entre os homens. Os sintomas geralmente iniciam-se com fraqueza muscular assimétrica e a idade média do início dos sintomas varia de 52 anos no Brasil, 59 a 65 anos

nos países da Europa e acima de 65 anos na América do Norte<sup>6</sup>. A ELA pode ser classificada de várias maneiras: quanto aos primeiros sinais clínicos apresentados; quanto à idade de início dos sintomas; quanto à variabilidade genética; quanto ao tempo de progressão; e a mais usual, pelo modo de herança (familiar, esporádica e Guam)<sup>7</sup>.

Vários genes já foram descritos até então associados a ELA. A ELA familiar representa entre 5% e 10% dos casos e pode ser classificada segundo o modo de herança: autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao X dominante. O enquadramento neste tipo de ELA deve-se ao fato do paciente apresentar, pelo menos, uma pessoa afetada na família. A grande maioria dos casos está relacionada às formas dominantes e à ocorrência em adultos, conforme pode ser observado na tabela 1. Segundo Dellefave e Siddique<sup>3</sup>, a forma familiar ligada ao X foi descrita em apenas uma família na qual somente as mulheres eram afetadas e não havia evidências de transmissão aos homens.

A ELA esporádica representa entre 90% e 95% dos casos, ocorrendo em indivíduos que não apresentam história familiar de ELA. Os fatores envolvidos nas ELA esporádicas não foram, até o momento, elucidados embora, segundo Schymick, Talbot e Traynor<sup>8</sup>, dados familiares e epidemiológicos indicam que fatores genéticos contribuem para a patogenicidade. Além disso, mutações ou polimorfismos nos genes envolvidos nas formas familiares, aliados ao componente ambiental, podem atuar como fatores de predisposição, o que caracteriza a doença como complexa e multifatorial<sup>8,9</sup>.

Mutações no gene SOD1 (ALS1) são responsáveis por 20% da ELA familiar e 2% ou mais da ELA esporádica, sugerindo, neste último caso uma penetrância incompleta ou a ocorrência mutação *de novo* ou ambas. Entretanto, um estudo apresentado por Vivekananda e col.<sup>10</sup> demonstrou que a idade dos genitores não apresenta relação com o aparecimento da ELA esporádica e que mutações espontâneas não são os prováveis mecanismos, mas que existe um significativo componente ambiental, deleções em vários genes ou combinações de polimorfismos relativamente comuns<sup>2,10</sup>.

A ELA de Guam recebe este nome devido à sua localização (ilha de Guam) e as demais particularidades que a tangem, e apresenta-se associada à doença de Parkinson e à demência, ocorrendo a sobreposição de sintomas destas doenças na mesma família e, muitas vezes, no mesmo indivíduo. Embora suas causas ainda não tenham sido elucidadas, observa-se uma diminuição dos casos na população desde a sua descrição na década de 1940, quando a incidência chegava a ser 50 vezes maior que em outros lugares no mundo<sup>11</sup>.

Tabela 1 - Genética molecular para as formas autossômicas dominante e recessiva de esclerose lateral amiotrófica (ELA)<sup>3</sup>.

Tipo ( <i>locus</i> )	Cromossomo	Modo de Herança	% Pacientes com ELA Familiar
ALS1	21q22.1	Dominante (Adulto)	20%
ALS2	2q33	Recessiva (Juvenil)	Rara
ALS3	18q21	Dominante (Adulto)	Rara
ALS4	9q34	Dominante (Juvenil)	Rara
ALS5	15q15.1-q21.1	Recessiva (Adulto)	Rara
ALS6	16q12	Dominante (Adulto)	Rara
ALS7	20ptel	Dominante (Adulto)	Rara
ALS8	20q13.3	Dominante (Adulto)	Rara

Os fatores desencadeantes da fisiopatologia da ELA são desconhecidos, mas algumas hipóteses tentam explicar a ocorrência da doença, como: excitotoxicidade pelo glutamato, estresse oxidativo, acúmulo de proteínas e estrangulamento axonal<sup>9,12,13</sup>.

Atualmente, há apenas um medicamento aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da ELA, o riluzol, um benzodiazol com efeito bloqueador na neurotransmissão glutamatérgica que diminui a lesão aos neurônios motores. Estudos clínicos controlados demonstraram a eficácia em reduzir a progressão da doença e aumentar a sobrevida dos pacientes de 3 a 6 meses, especialmente nos estágios iniciais e nos pacientes com ELA com sinais iniciais bulbares<sup>14</sup>. Estudo conduzido por Zoccolella e col.<sup>15</sup> demonstrou que o riluzol aumenta a sobrevida dos pacientes em, no mínimo, 4 meses e que após 18 meses este fármaco não possui ação, o que possivelmente pode estar relacionado ao fato de que nos estágios finais da doença o aumento de glutamato torna-se maior e incapacita o seu bloqueio.

São comumente incluídas no tratamento outras substâncias, como neuroprotetores e antioxidantes, com o intuito de amenizar os sintomas, e que, associados ao tratamento multidisciplinar, visam melhorar a qualidade de vida do paciente, como a fisioterapia, que pode ser útil para manter o tônus muscular e prevenir contraturas. Geralmente, os indivíduos apresentam dificuldade de deglutição e devem ser alimentados com extremo cuidado para evitar engasgos, sendo que um tubo de gastrostomia muitas vezes é indicado, principalmente nos estágios mais avançados da doença, assim como a utilização de ventilação assistida<sup>1,3</sup>.

As similaridades clínicas e patológicas entre a ELA familiar e a esporádica sugerem uma patogênese em comum. Entretanto, a ausência de um marcador biológico comum a todos os tipos de ELA e a ausência de características neuroradiológicas ou neurofisiológicas específicas algumas vezes torna difícil o diagnóstico e, neste sentido, alguns estudos têm sido conduzidos com o intuito de entender os mecanismos que desencadeiam a degeneração seletiva dos neurônios motores na ELA e desenvolver terapias que retardem a sua progressão<sup>16,17</sup>.

Na busca de um tratamento para ELA, alguns pesquisadores têm estudado a utilização de células-tronco que poderão atuar, hipoteticamente, na indução da diferenciação em NMI, visando substituir aqueles neurônios danificados pela doença; no resgate dos neurônios motores afetados, reconectando-os à parte deservada do músculo; na indução da diferenciação em NMS no córtex cerebral; na indução à diferenciação de células-tronco em células da glia (astrócitos ou oligodendrócitos), as quais produzem fatores de suporte para os neurônios motores<sup>18</sup>.

O objetivo deste estudo foi atualizar os conhecimentos referentes à doença, bem como discutir os protocolos de tratamento testados, utilizando células-tronco.

## CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco são consideradas primordiais de uma cadeia de processos altamente regulados que inclui: proliferação celular, migração, diferenciação e maturação, importantes fatores na manutenção da maioria das linhagens celulares de um organismo adulto, além de originarem diferentes células progenitoras<sup>19,20</sup>.

Em relação ao potencial de diferenciação, as células-tronco po-

dem ser: totipotentes, pluripotentes, multipotentes ou unipotentes. As totipotentes podem originar todos os tecidos embrionários e extra-embrionários; as pluripotentes podem originar todos os tipos celulares do embrião propriamente dito; as multipotentes podem originar várias linhagens celulares e as unipotentes somente originam um único tipo celular adulto<sup>21</sup>.

As células-tronco embrionárias são células pluripotentes derivadas da massa celular interna do blastocisto do embrião de mamíferos e podem se diferenciar nas três camadas germinativas: ectoderme, mesoderme e endoderme<sup>21</sup>.

As células-tronco somáticas são isoladas de células fetais, após gastrulação, ou de tecidos adultos, sendo encontradas em órgãos onde é necessária uma auto-renovação controlada. Esse tipo de célula-tronco é geralmente limitado a se diferenciar em somente alguns tipos de células.

A medula óssea é uma das fontes mais comumente utilizadas para a obtenção de células-tronco adulta, pois contém não somente células-tronco hematopoiéticas, mas também células-tronco que podem ser o esboço das células mesenquimais. A multipotencialidade das células-tronco mesenquimais, seu fácil isolamento e cultura, assim como seu alto potencial de expansão *ex vivo*, fazem destas células uma ferramenta terapêutica atrativa capaz de desempenhar diversas aplicações clínicas em um contexto, tanto de terapia celular quanto genética<sup>19</sup>.

A diferenciação das células-tronco em células adultas no organismo humano é rigorosamente controlada, devendo ser ativada ou desativada através de expressão gênica, a fim de obter as propriedades dos tecidos em diferentes estágios evolutivos. Na diferenciação das células progenitoras neuronais esse controle é ainda maior, uma vez que a efetiva função neural depende de vínculos precisos e interações entre diferentes neurônios individuais e classes de células nervosas<sup>22</sup>.

## REGENERAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Uma das maiores razões de lesão no sistema nervoso central (SNC) são as doenças neurodegenerativas, que interrompem funções fisiológicas importantes e, por isso, a lesão e a reparação do SNC têm sido a chave da pesquisa neurobiológica. A maioria das doenças neurodegenerativas desenvolve-se em idades mais avançadas, é de progressão lenta e de difícil diagnóstico, e não possui terapia efetiva<sup>20</sup>.

Recentemente, as células-tronco têm se mostrado eficazes no tratamento de modelos animais com doenças neurodegenerativas. Esse tipo de célula é um modelo ideal para o estudo da geração embrionária, diferenciação celular, expressão gênica e regulação. Com o desenvolvimento da engenharia de células-tronco, a terapia de reparação tecidual será um novo caminho para o tratamento de defeitos genéticos ou de doenças degenerativas<sup>1,6</sup>.

Estudos do potencial neurogênico das células-tronco têm sido direcionados para as células progenitoras neuronais, derivadas do tecido nervoso embrionário ou adulto, para as células progenitoras não neuronais, derivadas de outros tecidos e órgãos, e para as células-tronco embrionárias, que possuem a capacidade de gerar neurônios e outras células da glia<sup>21</sup>.

As células neuronais progenitoras, encontradas nos embriões, estão também presentes em adultos nos ventrículos cerebrais, nos



quais elas estabelecem ligação com o aprendizado e a memória recente através de suas divisões, diferenciações, migrações e inserções nos novos circuitos<sup>20</sup>.

Muitos protocolos têm permitido o isolamento e a expansão das células-tronco neuronais humanas. Entretanto, uma efetiva terapia com células-tronco para ELA exige estratégias complexas, com muitas técnicas moleculares e celulares, principalmente se levar em consideração o comprimento dos axônios dos neurônios motores e da crescente evidência de que a neurodegeneração na ELA pode ser mediada pela influência de outras células neuronais e da glia<sup>4,23,24</sup>.

O primeiro passo para o desenvolvimento destas técnicas seria a avaliação da fonte doadora da célula (autóloga *versus* alogênica) e a escolha da célula-tronco (neuronal *versus* não neuronal), seguido da manutenção e amplificação *in vitro* sem alterar suas propriedades. Antes do transplante, as células-tronco devem ser transdiferenciadas (se não neuronais) em fenótipos neuronais, e eventualmente modificadas geneticamente para liberar fatores tróficos. As condições adequadas seriam uma combinação de fármacos, proteínas extramatrix artificiais, antioxidantes, estimulantes de células-tronco endógenas e infusão de fatores tróficos que irão aumentar a sobrevivência do tecido transplantado e a integração ao tecido danificado do hospedeiro. Os locais ou a rota da(s) injeção(ões) também influenciarão a recuperação e o sucesso pós-transplante<sup>23</sup>.

## TERAPÊUTICA PARA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

O conhecimento sobre a patogênese da ELA tem sido obtido, na maioria das vezes, a partir de modelos animais com a forma familiar, e este conhecimento tem permitido desenvolver modelos celulares *in vitro* para a forma esporádica e estudar as propriedades de sobrevivência destas células, sua interação com outros tipos celulares e a suscetibilidade em condições ambientais, que são alguns dos fatores envolvidos na patogênese da doença<sup>1,4</sup>.

As células-tronco podem resultar no desenvolvimento de novos tratamentos para retardar a progressão da ELA, visto que estudos da sua utilização em doenças neurodegenerativas (como Parkinson, Alzheimer e Huntington) têm obtido bons resultados, apesar de ainda se encontrarem nas fases iniciais e necessitarem de muitos ajustes<sup>25</sup>.

A utilização de células-tronco embrionárias, as quais embora possuam um potencial ilimitado para se diferenciarem em fenótipos neuroectodermiais, tem se mostrado aleatória *in vitro*, originando teratomas e rejeição imunológica depois de transplantadas<sup>20</sup>. Em contrapartida, as células-tronco neuronais têm se mostrado capazes de se diferenciar em diferentes tipos de células nervosas *in vivo* e *in vitro* e, quando transplantadas, foram capazes de sobreviver, migrar e integrar, tendo uma funcionalidade ativa. Entretanto, as células-tronco isoladas de cérebro adulto geram menos neurônios quando comparadas àquelas isoladas do cérebro embrionário ou fetal, tanto em casos de transplante como na diferenciação *in vitro*<sup>1</sup>.

O transplante de células hematopoiéticas da medula óssea de camundongos ou de células-tronco do cordão umbilical tem sido utilizado em camundongos SOD1-G93A, aumentando a expectativa de vida destes animais, provavelmente devido mais a um

fator neuroprotetor do que a uma neurogênese<sup>18</sup>.

O camundongo SOD1-G93 exibe uma progressiva degeneração dos NMI, diminuição do andar e perda de força muscular, sendo que a morte ocorre após 4 a 5 meses de idade. É um modelo conveniente, não somente para o entendimento da ELA, mas também para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Entretanto, a expressão gênica alterada neste modelo animal tem como fundamento o descrito para a ALS1 (Tabela 1) e não reproduz todas as peculiaridades da ELA, particularmente o envolvimento bulbar<sup>25</sup>.

Di Giorgio e col.<sup>26</sup> propõem o uso de células-tronco embrionárias para o estudo de doenças e a identificação de potenciais terapias, devido ao grande número de células que podem ser obtidas e diferenciadas a partir deste tipo de célula. Eles demonstraram, através da utilização de células-tronco embrionárias em placas, que os NMI são sensíveis aos efeitos tóxicos produzidos pela mutação no gene SOD1 de células da glia.

Já Zhou e Melton<sup>27</sup> sugeriram que a obtenção de células-tronco pluripotentes a partir de células de mamíferos reprogramadas que iriam se diferenciar e originar outros tipos celulares, como qualquer outra célula-tronco pluripotente, como por exemplo, células da glia, poderiam ser convertidas em neurônios motores.

O processo de reprogramação através de alterações genéticas para que a célula retorne ao seu estado pluripotente pode ter consequências imprevisíveis e necessita de maiores estudos teóricos e laboratoriais antes de serem testados clinicamente, seja em animais ou em seres humanos. Todavia, o sucesso deste tipo de procedimento possibilitaria muitos ganhos não só para a terapêutica da ELA, como para várias outras doenças e distúrbios<sup>27</sup>.

Estudo recente demonstrou que fibroblastos da pele de humanos foram reprogramados para um estado pluripotente similar às células-tronco embrionárias, e que estas células induzidas, retiradas de um paciente com ELA familiar, foram diferenciadas em neurônios motores<sup>4</sup>.

A indução à diferenciação de células-tronco embrionárias de camundongos em células colinérgicas do neurônio motor foi realizada por Briscoe e col.<sup>28</sup>, através da expressão da proteína Hb9, uma proteína homeodomínio expressa seletivamente e presente em células somáticas que identifica neurônios motores pós-mitóticos. Estas células-tronco embrionárias, derivadas de neurônios motores, são capazes de preencher a medula espinhal do embrião, alargar axônios, e realizar sinapses com músculos alvo<sup>28</sup>.

Em outro estudo, Yan e col.<sup>29</sup> enxertaram células-tronco neuronais oriundas da medula espinhal de embriões humanos na porção lombar da coluna vertebral de camundongos SOD1-G93A imunossuprimidos com diferentes fármacos isolados ou em combinações. Os resultados indicaram que a imunossupressão combinada possibilita a sobrevivência das células-tronco enxertadas na medula espinhal, permitindo assim a diferenciação das células-tronco neuronais em neurônios motores, acarretando em melhora clínica.

Com relação à utilização de células-tronco adultas, segundo Bos-solasco e col.<sup>24</sup>, a migração e a diferenciação de células-tronco da medula óssea em neurônios e em astrócitos fenotipicamente compatíveis foi comprovada quando Lee e col.<sup>30</sup> administraram uma infusão de células-tronco mesenquimais humanas no cérebro de ratos e essas proliferaram, migraram e sobreviveram

similarmente aos astrócitos do camundongo, indicando que as células-tronco mesenquimais possuem um alto potencial de proliferação no microambiente do hospedeiro.

Mazzini e col.<sup>31</sup> utilizaram células-tronco mesenquimais da medula óssea, isoladas e expandidas *in vivo*, re-suspendidas em líquido cérebroespinal e transplantaram diretamente na coluna vertebral entre T7 e T9 em sete pacientes com ELA. Nenhum paciente apresentou falha respiratória e morte. Contudo, alguns apresentaram reversivelmente, dor intercostal e disestesia sensorial na perna. Não houve alteração do volume da medula espinal e nem proliferação celular anormal. A diminuição da capacidade linear da força vital foi significativamente desacelerada em quatro pacientes, 36 meses após transplante.

Dimos e col.<sup>32</sup> relataram procedimento no qual os pacientes com ELA receberam uma injeção com células-tronco autólogas mesenquimais da medula-óssea diretamente no líquido espinal. Este procedimento mostrou ser seguro, mas difícil de monitorar o caminho seguido pelas células e a sobrevivência destas, além de não ter sido evidenciada melhora significativa no quadro da doença. Para avaliar o potencial de células-tronco derivadas da medula óssea em modificar o fenótipo da ELA, Corti e col.<sup>33</sup>, utilizaram um camundongo quimérico, obtido a partir do camundongo SOD1-G93A, transplantado com células da medula óssea de camundongos expressando proteína fluorescente verde (GFP) e neurônios provenientes de uma variante de camundongo (Thy1-YFP) que expressa proteína fluorescente amarela. No córtex cerebral foram observados neurônios GFP+ e YFP+, os quais foram provavelmente gerados pela fusão celular. Células da microglia GFP+ foram observadas no cérebro e na medula espinal dos animais SOD1-G93A. Os animais quiméricos apresentaram uma significativa redução no aparecimento dos sintomas e aumento na expectativa de vida. Os benefícios obtidos foram caracterizados como sendo devido à mudança ambiental provocada pelo transplante das células da medula óssea no SNC, com a geração da microglia e a formação de neurônios, o que proporcionou uma melhora fenotípica nestes animais.

A organização, distribuição e função das células neuronais progenitoras na coluna vertebral durante a degeneração dos neurônios motores na ELA permanece desconhecida. Na tentativa de elucidar este fato, Chi e col.<sup>34</sup> utilizaram duas linhagens de camundongos transgênicos, a linhagem usualmente utilizada para a ELA (SOD1-G93A) e outra que possuía o promotor do gene nestin controlado pelo repórter LacZ, criando desta forma um duplo transgênico. A expressão de nestin no SNC é geralmente considerada como um marcador confiável de células neuronais progenitoras e tem sido bastante utilizada para a caracterização desse tipo de célula *in vivo* e *in vitro*.

O estudo demonstrou haver, no duplo transgênico, aumento na proliferação das células-tronco neurogênicas, migração e neurogênese (mas não astrogênese, oligogênese ou microgliogênese) na região lombar da coluna vertebral em resposta à degeneração. Esta proliferação, detectada através de um marcador do LacZ, foi restrita à zona epidual ao redor do canal central. No entanto, externamente a este canal, houve perda da capacidade proliferativa, mas a capacidade migratória das células-tronco neurogênicas foi mantida. Durante a progressão da ELA, estas células migraram inicialmente do canal central em direção ao corno dorsal e,

em seguida, ao corno ventral, onde os neurônios motores estão se degenerando. Foram detectadas, também, células neuronais progenitoras ao redor dos neurônios motores que estavam se degenerando, sugerindo que alguns fatores da degeneração podem induzir à migração e à diferenciação de células neuronais progenitoras. Além disso, estes fatores podem contribuir para retardar ou prevenir o aparecimento dos sintomas e reduzir a progressão da doença<sup>34</sup>.

Em outro estudo, Corti e col.<sup>18</sup> testaram um tratamento para alterar a progressão da ELA a partir da estimulação *in vitro* de uma subpopulação de células-tronco neuronais que foram transplantadas para a coluna vertebral de camundongos transgênicos SOD1-G93A. Os animais transplantados apresentaram uma diminuição na progressão da doença e sobreviveram aproximadamente 23 dias a mais que o grupo controle. Exames da coluna vertebral revelaram integração das células transplantadas (marcadas radioativamente) com as células do hospedeiro, e a diferenciação de grande parte destas células em neurônios.

Alguns estudos têm revelado que os astrócitos são deficientes na ELA e por isso o transplante de astrócitos derivados de células-tronco talvez possa trazer alguns benefícios. Para testar esta hipótese, Klein e col.<sup>35</sup> transplantaram células-tronco neuronais para a coluna vertebral de camundongos selvagens e puderam observar que estas podiam sobreviver e produzir astrócitos, além de liberarem fatores de crescimento, como o fator neurotrófico de células da glia (GDNF).

Os astrócitos derivados de células-tronco neuronais humanas expressam alguns marcadores gliais imaturos como transportadores de glutamato e podem, por isso, permitir a entrada do excesso de glutamato, diminuindo a quantidade desse neurotransmissor na fenda sináptica e, conseqüentemente, diminuindo a degeneração neuronal. Como o GDNF tem demonstrado eficiência em manter a sobrevivência de neurônios motores em diversas condições, sua presença na coluna vertebral talvez proporcione efeitos protetores extensíveis aos neurônios motores superiores e à junção neuromuscular. Embora a administração local de GDNF sozinha na coluna vertebral possa não ser suficiente para proteger os neurônios motores, a combinação com o transplante de astrócitos pode ser mais eficiente<sup>35</sup>.

Avaliando ainda a importância dos astrócitos na ELA, Marchetto e col.<sup>36</sup> promoveram uma co-cultura envolvendo astrócitos que superexpressavam SOD1 e células-tronco embrionárias humanas. Estas últimas foram induzidas à diferenciação em rosetas neuronais e, posteriormente, maturadas em células eletrofisiologicamente funcionais, expressando marcadores típicos de neurônios motores (como Hb9, ChAT, Islet). O meio de cultura foi suplementado com diversos compostos, dentre eles antioxidantes e flavonóides. O objetivo do estudo foi testar os níveis de oxidação e a taxa de sobrevivência dos neurônios motores em co-cultura com astrócitos mutados. O resultado obtido foi que a co-cultura proporcionou a sobrevivência dos neurônios motores e manteve as taxas de oxidação em níveis normais e que, embora os astrócitos superexpressados possam induzir a produção de radicais livres do tipo oxigênio e peróxido de hidrogênio, a adição de antioxidantes pode reverter esse processo, concluindo que a presença da enzima SOD1 é importante para a manutenção do neurônio motor.

Hou e Hong<sup>1</sup> demonstraram que células-tronco neuronais humanas, derivadas de neurônios motores, transplantadas para a medula espinhal lesionada de macacos, poderiam sobreviver e se diferenciar em neurônios, astrócitos e oligodendrócitos e promover a recuperação funcional do animal. Uma das hipóteses sustentadas é de que estas células-tronco neuronais substituiriam os NMI danificados na ELA.

Embora alguns trabalhos apontem para uma resposta clínica favorável com o uso de células-tronco; Silani e col.<sup>23</sup> desenvolveram um estudo no qual a administração de uma injeção subaracnoidea de sangue periférico purificado com células CD34+ em três pacientes com ELA não mostrou eficácia clínica. No entanto, durante o acompanhamento, no período de 6 a 12 meses após a administração, nenhum efeito adverso foi observado, o que sugere segurança neste tipo de estudo clínico<sup>25</sup>.

Segundo Khaldoyanidi<sup>37</sup>, a regeneração promovida por células-tronco depende, em grande parte, do transporte destas células à área danificada e cita que a alteração na superfície de células CD44 (que funcionam como moléculas transportadoras para a medula óssea) promoveu eficiente interação adesiva das células-tronco mesenquimais manipuladas com vasos endoteliais e subsequentemente com a superfície endotelial até a chegada à medula óssea. Esse tipo de estratégia seria de grande importância para a ELA na qual o local de administração é limitante para a terapia. Entretanto, este sistema é baseado em uma entrega vascular sistêmica do local administrado até o local afetado; necessita de um grande número de células a serem administradas e depende de uma célula ou uma molécula que funcione como a CD44 descrita.

Recentemente, Mitrecić e col.<sup>38</sup>, com o intuito de fornecer informações sobre o potencial da administração intravenosa de células-tronco neuronais, observaram uma grande disponibilidade destas células no SNC de modelo animal com ELA sintomática, moderada em ELA pré-sintomática e menor em animais selvagens. As células-tronco injetadas preferencialmente colonizaram o córtex motor, o hipocampo e a medula espinhal, e sua diferenciação foi caracterizada por diminuição da expressão nestin e o aparecimento de células CD68 positivas.

Gu e col.<sup>39</sup> investigaram a influência de fatores solúveis, liberados por células-tronco provenientes de tecido adiposo, sobre a captação de glutamato em astrócitos cultivados de ratos SOD1 (G93A). Os resultados indicaram maior expressão do transportador de glutamato 1 (GLT1) cuja função é a de promover a captação do glutamato, além da inibição da ativação de caspase-3. Além disso, as células-tronco de tecido adiposo em co-cultura com astrócitos SOD1 produziram VEGF, HGF e IGF-1, os quais possuem efeitos neuroprotetores. Corroborando com estes achados, Corti e col.<sup>40</sup> avaliaram o efeito da terapia celular utilizando a injeção por via venosa de uma população específica de células-tronco/progenitoras c-kit (+) da medula óssea no modelo animal SOD1-G93A. O transplante de células-tronco prolongou a sobrevivência dos animais e promoveu a sobrevivência dos neurônios motores e melhora da função neuromuscular. Esta neuroproteção foi mediada em especial pelo aumento da expressão dos transportadores de glutamato GLT1. Estes resultados sugerem que o transplante de células-tronco pode tornar-se uma terapia eficaz para ELA e outras doenças neurodegenerativas.

## DISCUSSÃO

Dada a falta de tratamentos eficazes para ELA, os estudos atualmente têm investigado o uso e aplicação das células-tronco como candidatas na terapia de escolha contra a doença. O transplante de células-tronco tem se mostrado eficaz em vários modelos animais, mas os caminhos biológicos subjacentes aos processos de reparação ainda não foram elucidados. Vários mecanismos tais como a fusão celular, liberação do fator neurotrófico, proliferação de células-tronco endógenas e transdiferenciação, podem explicar resultados pré-clínicos terapêuticos em modelos animais em adição à reposição do neurônio motor perdido. O alvo clínico na ELA tem buscado ainda elucidar a interação entre neurônios motores e células não neuronais (principalmente astroglia ou microglia). De fato, uma das perguntas fundamentais sem resposta é se, e quanto a morte do neurônio motor depende de células vizinhas<sup>41</sup>.

A ética e o rigor científico nos estudos que utilizam as células-tronco devem ser meticolosos e apoiados por médicos, cientistas e pacientes que participam destes estudos. Os efeitos adversos e a segurança na utilização da terapia devem ser seriamente avaliados. Devem ser definidos os melhores critérios para a seleção dos pacientes e, antes da cirurgia, o procedimento de transplante deve ser personalizado, relacionando a dose e a localização das células enxertadas ao paciente, de modo a que a reparação seja tão completa quanto possível. Deve-se também avaliar qual a fonte mais apropriada para a obtenção das células-tronco que originarão as células desejadas, e se possível, buscar fontes alternativas para a obtenção de células-tronco. É necessário, ainda, avaliar minuciosamente os detalhes técnicos, verificando melhor local para implantação, o tempo após o diagnóstico da doença e o número de células mais adequadas. O sucesso da terapia com células-tronco dependerá de uma investigação mais aprofundada na biologia dessas células e da maior compreensão da patogênese da ELA<sup>23,42</sup>.

Enquanto todas as indagações a respeito das células-tronco não forem elucidadas, como a segurança aos pacientes e a eficácia, ou outras formas de tratamento sejam testadas, aprovadas e disponíveis, é imprescindível a busca por uma terapêutica adequada que possibilite aumentar a sobrevivência e a qualidade de vida do paciente.

Desta forma, novos estudos sobre o emprego das células-tronco no tratamento da ELA são necessários, mas, com base nos dados da literatura, os resultados obtidos até então sugerem que a terapia celular poderá ser, num futuro próximo, a maior ferramenta de cura ou de melhoria da qualidade de vida dos pacientes com ELA.

## REFERÊNCIAS

1. Hou LL, Hong T. Stem cells and neurodegenerative diseases. *Sci China Ser C-Life Sci*, 2008;51(3):287-294.
2. Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(8):1046-57.
3. Dellefave L, Siddique T. Gene reviews: amyotrophic lateral sclerosis overview. National Institute of Health, 2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf>.
4. Andrews J. Amyotrophic lateral sclerosis: clinical management and

- research update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9(1):59-68.
5. Beghi E, Logroschino G, Chiò A, et al. The epidemiology of ALS and the role of population-based registries. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762(11-12):1150-57.
  6. Palermo S, Lima JMB, Alvarenga RP. Epidemiologia da esclerose lateral amiotrófica - Europa/América do Norte/América do Sul/Ásia. Discrepâncias e similaridades. Revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Neurol* 2009;45(1):5-10.
  7. Pardina JSM. Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la motoneurona. In: Gómez JP, (editor). *Tratado de neurología clínica*. Barcelona: Artes Médicas; 2008. p. 797-826.
  8. Schymick JC, Talbot K, Traynor BJ. Genetics of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2007;16:R233-42.
  9. Shaw PJ. Genetic inroads in familial ALS. *Nat Genet* 2001;29(2):103-4.
  10. Vivekananda U, Johnston C, McKenna-Yasek D, et al. Birth order and the genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2008;255(1):99-102.
  11. Plato CC, Garruto RM, Galasko D, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *Am J Epidemiol* 2003;157(2):149-57.
  12. Ching GY, Liem RKH. Neuronal intermediate filaments and neurodegenerative diseases. *Eurekah Bioscience* 2005;1:137-146.
  13. Nishimura AL, Mitne-Neto M, Silva HC, et al. A novel locus for late onset amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease variant at 20q13. *J Med Genet* 2004;41(4):315-20.
  14. Groeneveld GJ, van Kan HJ, Lie-A-Huen L, et al. An association study of riluzole serum concentration and survival and disease progression in patients with ALS. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(5):718-22.
  15. Zoccollella S, Beghi E, Palagano G, et al. Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: a population-based study in southern Italy. *Eur J Neurol* 2007;14(3):262-8.
  16. Ryberg H, Bowser R. Protein biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Proteomics* 2008;5(2):249-62.
  17. Zoccollella S, Beghi E, Serlenga L, et al. Classification of amyotrophic lateral sclerosis cases at presentation in epidemiological studies. *Neurol Sci* 2005;26(5):330-3.
  18. Corti S, Locatelli F, Papadimitriou D, et al. Neural stem cells LewisX+CXCR4+ modify disease progression in an amyotrophic lateral sclerosis model. *Brain* 2007;130(Pt5):1289-305.
  19. Minguell JJ, Erices A, Conget P. Mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med* 2001;226(6):507-20.
  20. Stem cells: Scientific Progress and Future Research Directions. Report prepared by the National Institutes of Health. National Institutes of Health - Department of Health and Human Services, June 2001.
  21. Wichterle H, Lieberam I, Porter JA, et al. Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. *Cell* 2002;110(3):385-97.
  22. Matías-Guiu J, García-Ramos R, Galán L, et al. Neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia* 2008;23(8):518-29.
  23. Silani V, Cova L, Corbo M, et al. Stem-cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2004;364(9429):200-2.
  24. Bossolasco P, Cova L, Calzarossa C, et al. Neuro-glial differentiation of human bone marrow stem cells in vitro. *Exp Neurol* 2005;193(2):312-25.
  25. Cova L, Ratti A, Volta M, et al. Stem cell therapy for neurodegenerative diseases: the issue of transdifferentiation. *Stem Cells Dev* 2004;13(1):121-31.
  26. Di Giorgio FP, Boulting GL, Bobrowicz S, et al. Human embryonic stem cell-derived motor neurons are sensitive to the toxic effect of glial cells carrying an ALS-causing mutation. *Cell Stem Cell* 2008;3(6):637-48.
  27. Zhou Q, Melton DA. Extreme makeover: converting one cell into another. *Cell Stem Cell* 2008;3(4):382-8.
  28. Briscoe J, Pierani A, Jessell TM, et al. A homeodomain protein code specifies progenitor cell identity and neuronal fate in the ventral neural tube. *Cell* 2000;101(4):435-45.
  29. Yan J, Xu L, Welsh AM, et al. Combined immunosuppressive agents or CD4 antibodies prolong survival of human neural stem cell grafts and improve disease outcomes in amyotrophic lateral sclerosis transgenic mice. *Stem Cells* 2006;24(8):1976-85.
  30. Lee H, Shamy GA, Elkabetz Y, et al. Directed differentiation and transplantation of human embryonic stem cell-derived motoneurons. *Stem Cells* 2007;25(8):1931-9.
  31. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, et al. Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;265(1-2):78-83.
  32. Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, et al. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science* 2008;321(5893):1218-21.
  33. Corti S, Locatelli F, Donadoni C, et al. Wild-type bone marrow cells ameliorate the phenotype of SOD1-G93A ALS mice and contribute to CNS, heart and skeletal muscle tissues. *Brain* 2004;127(Pt 11):2518-32.
  34. Chi L, Ke Y, Luo C, et al. Motor neuron degeneration promotes neural progenitor cell proliferation, migration, and neurogenesis in the spinal cords of amyotrophic lateral sclerosis mice. *Stem Cells* 2006;24(1):34-43.
  35. Klein SM, Behrstock S, McHugh J, et al. GDNF delivery using human neural progenitor cells in a rat model of ALS. *Hum Gene Ther* 2005;16(4):509-21.
  36. Marchetto MC, Muotri AR, Mu Y, et al. Non-cell-autonomous effect of human SOD1G37R astrocytes on motor neurons derived from human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 2008;3(6):649-57.
  37. Khaldoyanidi S. Directing stem cell homing. *Cell Stem Cell* 2008;2(3):198-200.
  38. Mitrecić D, Nicaise C, Gajović S, et al. Distribution, differentiation, and survival of intravenously administered neural stem cells in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Transplant* 2010;19(5):537-48.
  39. Gu R, Hou X, Pang R, et al. Human adipose-derived stem cells enhance the glutamate uptake function of GLT1 in SOD1(G93A)-bearing astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;393(3):481-6.
  40. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, et al. Systemic transplantation of c-kit+ cells exerts a therapeutic effect in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2010;19(19):3782-96.
  41. Zietlow R, Lane EL, Dunnett SB, et al. Human stem cells for CNS repair. *Cell Tissue Res* 2008;331(1):301-22.
  42. Silani V, Calzarossa C, Cova L, et al. Stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: motor neuron protection or replacement? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010;9(3):314-24.



# Requerimentos mínimos para o planejamento e análise de estudos clínicos de não inferioridade\*

## *Minimum requirements for planning and analyzing non-inferiority clinical trials*

Andre D. Sasse<sup>1</sup>, Cíclia Y. Wada<sup>2</sup>, Joanlise M. Leon Andrade<sup>3</sup>, Jose V. Bermudez<sup>4</sup>, Paulo A. Lotufo<sup>5</sup>, Valdair F. Pinto<sup>6</sup>

\*Recebido do Grupo Multidisciplinar para Discussão de Estudos de Não Inferioridade. São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Estudos de não inferioridade, de uso crescente em pesquisa clínica, são metodologicamente distintos dos estudos tradicionais de superioridade e são particularmente úteis quando existem impedimentos éticos para estudos placebo controlados. O objetivo deste estudo foi rever os critérios mínimos a serem observados no planejamento, condução e análise dos estudos de não inferioridade.

**CONTEÚDO:** Os seguintes determinantes críticos dos estudos de não inferioridade são apresentados e discutidos: margem de não inferioridade, sensibilidade de ensaio, tamanho da amostra, estratégias de análise, algoritmo de inferência e condições que suportam conclusão de superioridade.

**CONCLUSÃO:** Os estudos de não inferioridade possuem um conjunto particular de vieses a serem controlados e o uso correto desta metodologia é orientado por algumas diretrizes regulatórias internacionais. A observância de certo número de requerimentos mínimos é condição necessária para assegurar a validade das conclusões dos estudos de não inferioridade.

**Descritores:** Delineamentos experimentais, Ensaios clínicos, Estudos de não inferioridade.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Non-inferiority trials with increasing utilization in clinical research have different properties in relation to traditional superiority trials. They are particularly useful in situations where placebo controlled studies are considered unethical. This study is a brief review of basic criteria to be observed for planning, executing and analyzing non-inferiority studies.

**CONTENTS:** The following critical issues of non-inferiority studies are discussed: non-inferiority margin, assay sensitivity, sample size determination, strategies for analysis, rules of inference and conditions for switching to claim of superiority.

**CONCLUSION:** Non-inferiority designs are subject to a particular set of bias and some international guidelines are available. Clinical investigators should be aware of basic requirements to ensure validity of conclusions from non-inferiority studies.

**Keywords:** Clinical trials, Non-inferiority trials, Study design.

### INTRODUÇÃO

Estudos clínicos de não inferioridade são estudos delineados para avaliar se um novo tratamento não é menos eficaz do que um tratamento padrão, por mais de uma margem de tolerância. Esta margem deve ser fixada previamente e é denominada “margem de não inferioridade”. Tais estudos não devem ser confundidos com os *estudos de equivalência*, que visam avaliar a ausência de diferenças importantes entre tratamentos, também dentro de uma margem pré-definida. Por outro lado, os *estudos de superioridade* são aqueles com delineamento mais tradicional e têm por objetivo avaliar se um novo tratamento é mais eficaz que um controle (placebo ou substância ativa).

As bases metodológicas e fundamentos estatísticos para o planejamento e análise dos estudos clínicos de equivalência foram estabelecidos no final da década de 1970<sup>1</sup>. Refinamentos posteriores levaram à formulação dos estudos clínicos de não inferioridade, que se apresentaram como alternativas válidas para a comparação de novos tratamentos com controles ativos, especialmente em circunstâncias em que o uso de placebo seria inviável. Os fundamentos elaborados definiram diferenças claras para os clássicos estudos clínicos de superioridade. Com frequência constituem desafios para pesquisadores clínicos, bioestatísticos, editores de revistas médicas e agências regulatórias. Algumas diretrizes internacionais específicas para estudos de não inferioridade, já foram

1. Médico do Centro de Evidências em Oncologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e Radium Instituto de Oncologia. Campinas, SP, Brasil

2. Livre-Docente do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade Estadual Paulista. Diretora da Statpharm Consultoria. Campinas, SP, Brasil

3. Professor-Adjunto do Departamento de Estatística da Universidade de Brasília. Brasília, DF, Brasil

4. Médico-Pesquisador do Instituto de Infectologia Emilio Ribas da Faculdade de Medicina de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brasil

5. Livre Docente de Clínica Médica e Epidemiologia Cardiovascular e Superintendente do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

6. Consultor Independente em Medicina Farmacêutica, Ex-Professor de Bioestatística da Faculdade de Medicina da Universidade do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil

Apresentado em 21 de junho de 2010

Aceito para publicação em 14 de setembro de 2010

Endereço para correspondência:

Valdair F. Pinto

Alameda dos Aicas, 229

04086-000 São Paulo SP.

E-mail: valdairpinto@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

publicadas<sup>2-6</sup>. No entanto, ainda não estão disponíveis orientações básicas para a condução deste tipo de estudo clínico. Este estudo foi resultado de discussões de um grupo multidisciplinar com interesse e experiência em pesquisa clínica e teve como objetivo indicar critérios mínimos que devem ser observados no planejamento e análise de estudos clínicos de não inferioridade.

## REQUERIMENTOS MÍNIMOS E RECOMENDAÇÕES

### Escolha de margem de não inferioridade

A margem de não inferioridade deve ser estabelecida antes do início do estudo, especificada no protocolo e justificada clínica e estatisticamente. Como princípio, a margem deve ser menor que uma diferença clinicamente aceitável e também, menor que o efeito estimado integral do controle em relação ao placebo<sup>5</sup>.

Há várias maneiras para se escolher a margem de não inferioridade. O mais utilizado é o chamado *método de margem fixa* que se baseia na estimativa do efeito do controle em relação ao placebo (de estudos anteriores), seguido da decisão de qual proporção deste efeito se deseja preservar no tratamento em estudo para que ele seja declarado não inferior<sup>7</sup>. A sequência de eventos para esta determinação pode ser assim resumida:

- Assegurar que exista mais de um estudo, com delineamentos similares, comparando o controle e placebo;
- Avaliar os intervalos de confiança de 95% (IC-95) de cada estudo e tomar o menor limite inferior dos IC-95;
- Utilizar uma fração deste valor (uma estimativa conservadora do efeito do controle) para fixar a margem de não inferioridade (por exemplo, 50% do limite inferior do IC-95)

Outro enfoque, mais complexo, chamado *método sintético*, combina através de metanálise as estimativas do efeito do controle encontradas em estudos prévios com o efeito do controle no estudo atual. Desta maneira é também possível comparar o efeito do novo tratamento com uma estimativa projetada do efeito placebo (placebo putativo), mesmo na ausência de um grupo placebo real<sup>8,9</sup>.

Qualquer que seja o método, o objetivo é garantir que o efeito do tratamento em estudo, sendo não inferior ao controle, seja necessariamente superior ao placebo.

### Sensibilidade de ensaio

Sensibilidade de ensaio (SE) é a propriedade de um estudo clínico de detectar diferenças entre tratamentos quando elas de fato existem<sup>3</sup>. A ausência de SE pode introduzir um viés de não diferença (p. ex.: aumento na taxa de falsos negativos) nas comparações, causado pelo aumento no erro tipo 2. Esse viés, que em estudos de superioridade pode resultar no fracasso em se demonstrar eficácia, em estudos de não inferioridade pode levar tratamentos ineficazes a serem declarados não inferiores. Portanto, a ausência de SE tem repercussões ainda mais sérias, do ponto de vista clínico, num estudo de não inferioridade. Vários fatores podem reduzir a SE tais como: não adesão ao tratamento, critérios de inclusão permissivos, maior variabilidade de medidas, etc. É importante notar que a SE é um conceito mais amplo que o poder estatístico do estudo, pois inclui a qualidade de execução além de outras circunstâncias metodológicas.

Idealmente, a melhor maneira de se controlar a SE é pela inclusão de um terceiro grupo com placebo, permitindo a validação inter-

na da sensibilidade. Entretanto, como o uso de placebo muitas vezes é inviável, a SE pode ser deduzida ou presumida através de validação externa, utilizando informações de controles históricos. Assim, controlar a SE significa assegurar que no estudo em questão o efeito do grupo controle seja superior ao placebo, caso este tivesse sido incluído.

A existência de SE pode ser deduzida a partir de três condições: evidência histórica de sensibilidade de efeito, pressuposto de constância e qualidade de execução do estudo<sup>8</sup>:

- Evidência histórica de sensibilidade de efeito de tratamento, conhecida pela sigla em inglês HESDE (*Historical evidence of sensitivity to drug effects*), significa que estudos clínicos adequadamente planejados e conduzidos no passado mostram que o tratamento, aqui considerado como controle, é regular e consistentemente superior ao placebo. Esta é uma conclusão que depende da patologia, do tratamento e das condições experimentais. HESDE é uma propriedade que não é facilmente assumida para, por exemplo, antidepressivos, analgésicos e tratamento para insônia. Ao contrário, é mais facilmente admitida para anticoagulantes, antibióticos e antineoplásicos, por exemplo;
- Pressuposto de constância é a condição em que a eficácia do controle em relação a placebo é mantida para estudos similares. A evidência de constância permite assumir que a mesma superioridade do controle em relação a placebo deve ser mantida no estudo atual. O objetivo é garantir que o controle não tenha eficácia volátil, produzindo efeitos variáveis;
- Qualidade de execução do estudo é avaliada através da identificação para cada estudo, de uma lista de fatores que potencialmente possam reduzir diferenças entre tratamentos e/ou aumentar a variabilidade, causando viés de não diferença. Um gerenciamento destes fatores deve ser indicado no protocolo.

Se estas condições não estão presentes, deve-se considerar a inclusão de um grupo placebo. Se isto não é possível, a realização do estudo de não inferioridade pode não estar indicada.

### Tamanho da amostra e inferência

O cálculo do tamanho da amostra para estudos de não inferioridade segue o mesmo princípio geral dos estudos clássicos de superioridade, com a inclusão da margem de não inferioridade  $M$ . Para o cálculo, sob a condição da hipótese alternativa, podem-se assumir como iguais os verdadeiros valores para os tratamentos e assim a diferença clinicamente relevante, usada no caso dos estudos de superioridade, é substituída pela margem de não inferioridade<sup>10</sup>. O tamanho da amostra é muito sensível às variações da margem porque o número de pacientes necessário em estudos de não inferioridade é inversamente proporcional ao quadrado do valor da margem. Portanto reduzindo-se a margem pela metade, quadruplica-se o número necessário de pacientes.

A determinação adequada do tamanho da amostra tem repercussões econômicas e éticas. Um número insuficiente de pacientes para que se atinja o poder do teste pré-especificado desperdiça recursos e expõe os pacientes desnecessariamente à situação de pesquisa por ser finalizado com resultados inconclusivos. O tamanho da amostra deve ser justificado no protocolo e prever ajustes para perdas de seguimento e comparações múltiplas, quando necessárias.

Os estudos de não inferioridade podem ser analisados pelo tradi-

cional teste de hipóteses. No entanto, o método de escolha para a interpretação dos resultados deve ser por intervalos de confiança. No primeiro caso a hipótese nula é submetida a um teste unilateral com alfa de 0,025. No segundo caso, mais usual e recomendado pelas autoridades regulatórias, são construídos intervalos de 95% de confiança, bilaterais (alfa de 0,05). O tratamento em estudo é declarado não inferior se o limite inferior do IC-95 da diferença entre tratamento e controle não incluir o valor da margem de não inferioridade especificada<sup>11</sup>.

### Conjunto de dados para análise

Idealmente todos os pacientes incluídos em um estudo deveriam completá-lo cumprindo todos os critérios estabelecidos no protocolo inicial. Na prática, esta situação quase nunca acontece, por motivos diversos. Comumente ocorrem perdas, faltas de adesão aos tratamentos e outros desvios do protocolo. Para a análise dos resultados são definidas duas populações básicas: a primeira é definida pela “*intenção-de-tratamento*” (ITT) que inclui todos os pacientes independentemente de violações de protocolo e perdas de seguimento; a segunda, referida como “*por-protocolo*” (PP), subconjunto da primeira, inclui somente os pacientes que completaram o tratamento de acordo com os critérios do protocolo, excluindo todos os violadores<sup>12</sup>.

Quando há violação significativa dos critérios estabelecidos no protocolo (muitas perdas, troca ou pouca adesão ao tratamento, e/ou outros desvios) a análise por ITT pode incluir um viés de não diferença resultando em menor efeito de tratamento e maior risco de se declarar falsamente não inferioridade. Já a análise PP, nessas situações adversas, pode incluir um viés de diferença, resultando maior efeito dos tratamentos e maior risco de se declarar falsamente superioridade. Portanto, as análises ITT são conservadoras para superioridade enquanto que as PP são conservadoras para não inferioridade<sup>13,14</sup>.

Pelas razões acima mencionadas, o conjunto ITT é considerado padrão para estudos de superioridade, enquanto que o conjunto PP é preferido para estudos de não inferioridade. Entretanto, para diminuir o risco de falsas inferências as autoridades regulatórias internacionais (FDA e EMEA) recomendam que os estudos de não inferioridade sejam analisados pelos dois conjuntos de dados, sendo necessário que as conclusões resultantes sejam similares e consistentes.

### Conclusão de superioridade

A definição do tipo de estudo, se superioridade ou não inferioridade, deve ser feita obviamente antes do início estudo, pois dela dependem vários elementos do planejamento, como escolha do comparador, margem de não inferioridade e tamanho da amostra. Não obstante, os resultados de um estudo planejado como não inferioridade podem sugerir superioridade e é lícito reportá-lo como superioridade, sem correções ou ajuste no valor de alfa, obedecendo às seguintes condições<sup>4, 15</sup>:

- O intervalo de confiança IC-95 da diferença entre tratamento e controle situa-se inteiramente acima da margem e também acima de zero;
- A magnitude do efeito representa relevância clínica, pois o planejamento como não inferioridade inclui um número maior de pacientes que potencialmente pode detectar diferenças clínica-

mente irrelevantes (excesso de potência);

- A conclusão de superioridade foi alcançada com uma análise seguindo o princípio de intenção-de-tratamento (ITT);
- A superioridade não é perdida em variáveis secundárias, como efeitos adversos.

A situação inversa, isto é concluir não inferioridade a partir de um estudo que falhou em mostrar superioridade, é muito mais difícil e encontra um grande número de restrições. Para fins práticos é quase impossível, pois no planejamento esta alternativa deveria ter sido prevista com definição de margem, determinação de sensibilidade, HESDE, pressuposto de constância e tamanho da amostra, o que em geral quase nunca acontece.

### CONCLUSÃO

O uso correto da metodologia de não inferioridade requer a observância de um conjunto de critérios básicos e controles de vieses específicos. Finalmente, deve-se mencionar que os estudos de não inferioridade possuem limitações inerentes e específicas como impossibilidade de validação interna de sensibilidade, justificativas algumas vezes arbitrarias para margens e falta de proteção adequada contra viés de não diferença. Para elaborar e/ou revisar relatórios de estudos de não inferioridade alguns “checklists” estão disponíveis. Dois destes são especialmente úteis, um elaborado pelo grupo CONSORT<sup>6</sup> e outro pelo *Canadian Partnership Against Cancer* da Universidade de McMaster<sup>16</sup>. Estes instrumentos simples oferecem uma forma clara e estruturada de examinar os diferentes elementos dos estudos de não inferioridade.

### Apêndice

Algoritmo para análise estatística

Seja **T** o valor da variável de eficácia do novo tratamento e **C** a variável de eficácia do tratamento controle. A comparação entre estas medidas pode ser expressa como uma diferença entre médias ou proporções ou, em eventos de resposta binária, como uma relação entre riscos ou razão de chances (*odds ratio*) e em estudos de sobrevida pode ser uma relação entre taxas de riscos (*hazard ratio*).

Defina  $\theta$  como a diferença ou a razão entre as medidas de **T** e **C** e a margem de não inferioridade como **M**.

As hipóteses nula ( $H_0$ ) e alternativa ( $H_a$ ) são:

$H_0: \theta \leq M$  (T é inferior a C)

$H_a: \theta > M$  (T é não inferior a C)

onde  $M < 0$

Implementa-se o teste de hipóteses unilateral com nível de significância  $\alpha$  ou calcula-se o Intervalo de Confiança bilateral CI100(1-2 $\alpha$ ).

Sendo  $SE_\theta$  o erro-padrão de  $\theta$  e  $z_\alpha$  o percentil 100. $\alpha$ % da distribuição normal padrão, a não inferioridade é declarada se:

$$z > z_\alpha \text{ onde } z = (\theta - M)/SE_\theta$$

ou

se o limite inferior de CI100(1-2 $\alpha$ ) > M

Os dados devem suportar o pressuposto de que a estatística  $z$  tem assintoticamente distribuição normal na condição da hipótese nula.

## REFERÊNCIAS

1. Dunnett CW, Gent M. Significance testing to establish equivalence between treatments, with special reference to data in the form of 2X2 tables. *Biometrics* 1977;33(4):593-602.
2. International Conference of Harmonization (ICH). Guideline E9 - Statistical principles for clinical trials. Fevereiro 1998. Disponível em <http://www.ich.org> (acesso em 20/4/2010).
3. International Conference of Harmonization (ICH). Guideline E10 - Choice of control groups and related design and conduct issues in clinical trials. Julho 2000. Disponível em <http://www.ich.org>. (acesso em 20/4/2010).
4. Committee for Proprietary Medicinal Products. **Points to consider** on switching between superiority and non-inferiority. EMEA/CMPM/EWP/482/99. July 2000. Disponível em <http://www.emea.europa.eu>. (acesso em 20/4/2010).
5. Committee for Proprietary Medicinal Products. Guidelines on the choice of the non-inferiority margin. EMEA/CMPM/EWP/2158. July 2005. Disponível em <http://www.emea.europa.eu>. (acesso em 20/4/2010).
6. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of CONSORT statement. *JAMA* 2006;295(10):1152-160.
7. Tsong Y, Zhang J, Levenson M. Choice of delta noninferiority margin and dependency of the noninferiority trials. *J Biopharm Stat* 2007;17(2):279-88.
8. D'Agostino RB Sr, Massaro JM, Sullivan SM. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med* 2003;22(2):169-86.
9. Snapinn SM. Alternatives for discounting in the analysis of noninferiority trials. *J Biopharm Stat* 2004;14(2):263-73.
10. Lesaffre E. Superiority, equivalence and non-inferiority trials. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66(2):150-4.
11. Pater C. Equivalence and noninferiority trials - are they viable alternatives for registration of new drugs? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2004;5(1):8-14.
12. Matilde Sanchez M, Chen X. Choosing the analysis of population in non-inferiority studies: per protocol or intent-to-treat. *Stat Med* 2006;25(7):1169-81.
13. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *J Hepatol* 2007;46(5):947-54.
14. Fueglistaler P, Adamina M, Guller U. Non-inferiority trials in surgical oncology. *Ann Surg Oncol* 2007;14(5):1532-9.
15. Zee BC. Planned equivalence or noninferiority trials versus unplanned noninferiority claims: are they equal? *J Clin Oncol* 2006;24(7):1026-8.
16. Canadian Partnership Against Cancer. Capacity Enhancement Program: non-inferiority and equivalence trials checklist. McMaster University. 2009. Disponível em: <http://fhs.mcmaster.ca/cep/documents/CEPNon-inferiorityandEquivalenceTrialChecklist.pdf> (acesso em 20/4/2010).



# Lesão hepática grave induzida por fármacos anticonvulsivantes. Relato de casos\*

## *Serious liver injury induced by anticonvulsants drugs. Case reports*

Mariane Massaini Barbieri<sup>1</sup>, Lucas Marciel Soares Silva<sup>1</sup>, Amilcar Castro de Mattos<sup>2</sup>, Maria Cristina Furian Ferreira<sup>3</sup>

\*Recebido da Disciplina de Patologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (FM-PUC-CAMP); Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital e Maternidade Celso Pierro (HMCP), Campinas, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Inúmeros medicamentos empregados rotineiramente na prática médica podem apresentar como efeito adverso significativo a agressão hepática, manifestando-se, por vezes, com lesões graves irreversíveis, sendo possível causa de óbito em determinadas situações. O objetivo deste estudo foi relatar dois casos de pacientes que apresentaram hepatotoxicidade por fármacos anticonvulsivantes, suas consequências e possível prevenção.

**RELATO DOS CASOS: Caso 1:** Paciente do sexo feminino, 12 anos, com história de epilepsia, em uso de carbamazepina (CBZ), haloperidol, clorpromazina e clobazan. Ao exame clínico apresentava-se sonolenta e confusa, com exames laboratoriais contendo dosagem de CBZ elevada e enzimas hepáticas alteradas. Apresentou piora progressiva com surgimento de icterícia, elevação de enzimas hepáticas e diminuição do nível de consciência. A paciente evoluiu com broncopneumonia, hemorragia pulmonar, insuficiência respiratória e óbito. **Caso 2:** Paciente do sexo masculino, 4 anos, em uso contínuo de depakene, foi encaminhado com quadro de sonolência, icterícia, diminuição do nível de consciência, náuseas e dor abdominal. Houve agravamento do quadro hemodinâmico, com abalos mioclônicos, choque hipovolêmico e óbito. Durante a internação apresentou elevação de enzimas hepáticas e, assim como no primeiro caso, as sorologias virais eram negativas e a tomografia de crânio não apresentava anormalidades.

**CONCLUSÃO:** Nos últimos anos, lesões hepáticas induzidas por diferentes agentes têm sido cada vez mais observadas. E, progressivamente, a importância dada a esse fenômeno tem aumentado de maneira significativa. Sendo o fígado o principal órgão metabolizador corporal, é esperado um comprometimento proporcionalmente extenso à medida que um número crescente de substâncias farmacológicas é utilizado. Diante do exposto, destaca-se a importância do uso racional de interações medicamentosas, na tentativa de prevenir lesões possivelmente evitáveis. **Descritores:** Anticonvulsivantes, Fármacos, Hepatopatia, Iatrogenia.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Countless medicines employees routinely in medical practice can present as significant adverse effect the hepatic aggression, manifesting, sometimes, with serious irreversible injuries, being a possible cause of death in determined situations. The objective of this study was reported two cases of patients who presented hepatotoxicity by anticonvulsants, its consequences and possible prevention.

**CASE REPORTS: Case 1:** Female patient, 12 years, with a history of epilepsy, in use of carbamazepine (CBZ), haloperidol, chlorpromazine and clobazam. On clinical examination the patient was drowsy and confused, with laboratory containing elevation of CBZ dosage and liver enzymes changed. There was progressive worsening, with appearance of jaundice, elevation of liver enzymes and decreased level of consciousness. The patient evolved with bronchopneumonia, pulmonary hemorrhage, respiratory failure and death.

**Case 2:** Male patient, 4 years, in continuous use of depakene, was directed with drowsiness, jaundice, decreased level of consciousness, nausea and abdominal pain. There was aggravation of hemodynamic status, with myoclonic tremors, hypovolemic shock and death. During hospitalization in our department, presented liver enzymes elevated and, as in the first case, viral serology was negative and tomography of skull showed no abnormalities.

**CONCLUSION:** In recent years, liver injury induced by different agents has been increasingly observed. And gradually, the importance given to this phenomenon has increased significantly. Being the liver the main metabolizing organ body is expected a proportionally extensive involvement as a growing number of pharmacological substances is used. Given the above, highlights the importance of rational use of drug interactions in an attempt to prevent possibly avoidable injuries.

**Keywords:** Anticonvulsants, Drugs, Iatrogenic, Saliver disease.

1. Graduandos (6º Ano) da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (FM-PUC-CAMP). Campinas, SP, Brasil
2. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil
3. Professora Assistente de Anatomia Patológica do Hospital e Maternidade Celso Pierro (HMCP); Especialista em Clínica Médica, Cardiologia e Ecocardiografia. Campinas, SP, Brasil

Apresentado em 25 de março de 2010

Aceito para publicação em 14 de setembro de 2010

Conflitos de interesse: nenhum; Fontes de fomento: nenhum.

Endereço para correspondência:

Mariane Massaini Barbieri

Avenida Anchieta, 968 - Centro

13015-101 Campinas, SP.

Fones: (19) 3235-3579 - (19) 9276-9694

E-mail: nanebarbieri@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## INTRODUÇÃO

Um número crescente de medicações vem sendo empregado na tentativa de cura ou alívio de sintomas e, muitas vezes, podem estar implicadas em lesão celular hepática<sup>1-4</sup>. Mais de 600 substâncias têm sido descritas como produtoras de lesão hepática, sendo que sua incidência tem aumentado exponencialmente em diferentes grandes séries<sup>2</sup>. Acredita-se que mais de 10% dos casos de alto risco de morte por doença hepática grave, ou de necessidade de transplante de fígado são devidos a lesão hepatocelular causada por fármacos<sup>2</sup>. Sabendo que o fígado apresenta um número relativamente pequeno de respostas-padrão às agressões e que estas não são específicas, muitas vezes tem-se uma sobreposição dos achados morfológicos implicados nas alterações induzidas por diferentes medicações<sup>2-3</sup>. Isso indica grande dificuldade na identificação de um agente causal a partir do estudo de uma lesão hepática avançada. No entanto, alguns autores têm apresentado padrões gerais de agressão celular e chamado atenção para o uso judicioso de fármacos que sabidamente têm sido implicados em hepatotoxicidade<sup>1,2,5</sup>. De qualquer modo, sabendo que as dificuldades diagnósticas são consideráveis, parece não haver melhor ponto de partida do que uma forte suspeita clínica inicial. O objetivo deste estudo foi relatar dois casos de pacientes que ilustram a necessidade de se suspeitar de lesão hepatocelular secundária a fármacos em casos de doença hepática grave.

## RELATO DOS CASOS

**Caso 1:** Paciente do sexo feminino, 12 anos, foi encaminhada ao Hospital e Maternidade Celso Pierro (HMCP) por história de epilepsia desde os quatro anos, retardo de desenvolvimento neuropsicomotor e desvios de comportamento (agressividade), em uso de carbamazepina (CBZ), haloperidol, clorpromazina e clobazam. Além destes fármacos, já havia usado imipramina e fenobarbital. Ao exame clínico apresentava-se sonolenta, dispersa, confusa; exame segmentar sem alterações. Exames laboratoriais: dosagem de CBZ: 19,1 mg/dL (normal até 12 mg/dL); TGO: 71 U/L; TGP: 27 U/L e gama-GT: 95 U/L. Após 5 meses, a paciente retorna com quadro de icterícia há um mês. Exames: glicemia: 71 mg/dL; TGO: 403 U/L; TGP: 226 U/L; BT: 5,91 mg/dL; BD: 5,08 mg/dL; EAS: urobilinogênio: 6 mg/dL e bilirrubina: 2 mg/dL. Após 40 dias, retorna ainda icterica, com tremores nos membros superiores. TGO: 610 U/L; TGP: 346 U/L; EAS: urobilinogênio, bilirrubina e proteinúria. Retorna em dois dias com piora da icterícia, agressividade extrema, confusa e obnubilada, mãe relatando lipotimia e queda da própria altura. TGO: 405 U/L; TGP: 225 U/L; BT: 9,7 mg/dL; BD: 7,3 mg/dL; FA: 168 U/L; dosagem de CBZ: 25 mg/dL. Sorologias negativas: hepatites A, B e C, anti-HIV, CMV, toxoplasmose, Epstein-Barr vírus. Coagulograma: TP: 104,1 seg.; AP: 4%; RNI: 11,87. Houve piora do quadro, com diminuição do nível de consciência. Tomografia computadorizada (TC) de crânio normal. A paciente evolui com quadro de broncopneumonia, hemorragia pulmonar, insuficiência respiratória e óbito.

**Caso 2:** Paciente do sexo masculino, 4 anos, em uso contínuo de depakene, foi internado em vários serviços com queixa de infecção de vias áreas superiores, sendo indicado ceftriaxone, metronidazol, cefalotina, clindamicina, amicacina, amiodarona e cefepime. Estes fármacos não

foram necessariamente utilizados de modo sincrônico ou contínuo. Foi encaminhado ao HMCP com quadro de sonolência, icterícia, diminuição do nível de consciência, náuseas e dor abdominal. Na laparotomia exploradora notou-se aspecto de pancreatite aguda e esteatose hepática. Houve agravamento do estado hemodinâmico, com abalos mioclônicos, choque hipovolêmico grave e óbito. Cerca de três semanas antes do encaminhamento apresentava níveis de TGO: 87 U/L; TGP: 57 U/L e gama-GT: 85 U/L. Durante a internação em nosso serviço, apresentou TGO: 685 U/L; TGP: 374 U/L; BT: 6,71 mg/dL; BD: 4,07 mg/dL; EAS: urobilinogênio: 7 mg/dL e bilirrubina: 4 mg/dL. Coagulograma: TP: 86,1 seg.; AP: 6%; RNI: 14,22. Assim como no primeiro caso, as sorologias virais eram negativas e tomografia de crânio não apresentava anormalidades.

## DISCUSSÃO

Nos casos descritos, ao exame necroscópico, o primeiro paciente apresentou fígado com retração global e acometimento segmentar nítido, sendo que o lobo direito mostrava-se mais retraído e espesso que o esquerdo, esverdeado, bocelado, nodular e irregular; à esquerda, predomínio de padrão fibrosante, maciço, com bordas relativamente lisas e superfície de corte tendendo à homogênea. À microscopia, notou-se distorção da arquitetura, com formação de nódulos irregulares e pigmentos biliares intra e extracelulares; além de variável processo inflamatório peri-portal e peri-septal (Figura 1).



Figura 1 - Macroscopia (parte superior) e histologia (parte inferior) do fígado evidenciando extensa substituição fibrosa do tecido hepático e áreas de parênquima remanescente com intensa colestase.

O segundo paciente apresentou lesão de aspecto global semelhante, com predomínio de padrão fibrosante, embora contendo alguma proliferação ductular biliar.

Notou-se que as lesões hepáticas apresentadas não eram específicas. Isso se deve ao fato de que o fígado apresenta um número relativamente pequeno de respostas às agressões (não importando o mecanismo ou o agente envolvido)<sup>2-4</sup>, isto é, a mesma lesão pode ocorrer na vigência de diferentes agentes ou, ainda, o mesmo agente pode estar relacionado a diferentes respostas<sup>2-5</sup>. Assim, muitas vezes, há sobreposição dos achados morfológicos implicados nas alterações induzidas por diferentes fármacos. Embora isso possa resultar em considerável dificuldade na identificação de uma determinada medicação, alguns autores têm apresentado indicadores que são padrões gerais de agressão celular<sup>2-4,6</sup>. Estes estudiosos ainda chamam atenção para o fato de que o uso pouco cuidadoso de fármacos sabidamente relacionados à lesão hepática pode levar a resultados adversos<sup>7,8</sup>.

Vale ressaltar que estudos experimentais têm demonstrado diferentes respostas à agressão hepática, em diferentes idades<sup>2</sup>.

De início, é descrito que a lesão hepática induzida por fármacos anticonvulsivantes ou psicotrópicos pode ter padrão parenquimal (citotóxico ou citolítico), colestativo, ou ainda uma combinação dos dois<sup>2</sup>. Pode ainda estar relacionado à esteatose, granulomas, necrose, formação de corpúsculos de Mallory, dentre outras alterações<sup>2,3</sup>. Aparentemente, alguns autores descrevem que pelo menos 10% dos casos considerados como “hepatites” são, na verdade, conseqüentes a lesões por fármacos e que, além disso, também são causa de importante número de hepatites crônicas, com falência hepática, cirrose e uma variedade de lesões tumorais e vasculares do fígado<sup>2</sup>. Devido à multiplicidade de mecanismos envolvidos, a lesão pode ser imediata ou se estabelecer lentamente, não sendo rara a ocorrência de lesões intermediárias ou em associação<sup>2,3</sup>. Isto se refere a situações com monoterapia, já que em “polifarmacoterapia”, as lesões combinadas parecem ser a regra<sup>2-4</sup>. Por exemplo, medicações como carbamazepina, haloperidol, clorpromazina e imipramina são relacionadas à colestase intra-hepática crônica, com destruição de ductos e também a infiltrado inflamatório peri-portal e lesão hepatocelular (Tabela 1).

A lesão causada pela clorpromazina é ainda de padrão hepatocanalicular. O achado histológico de colestase consiste em acúmulo de bile no citoplasma dos hepatócitos e intracanalicular e proliferação de colangíolos. A bilirrubina é o pigmento mais observado em padrões de lesão induzido por fármacos, proeminente em canalículos da zona perivenular e também nas células de Kupffer. Qualquer que seja a lesão hepática, a evolução final poderá resultar em cirrose; o padrão macro ou micronodular pode decorrer do uso contínuo ou seqüencial da medicação, resultando em necrose subaguda ou processo necro-inflamatório crônico<sup>2-5</sup>. Necrose dos hepatócitos pode ocorrer, com aumento importante das aminotransferases.

Em ambos os casos estudados, os marcadores sorológicos virais foram negativos, dados de extrema importância, já que as lesões hepáticas crônicas de doenças virais e de processos secundários ao uso de fármacos são indistinguíveis do ponto de vista puramente morfológico<sup>1-6</sup>. Considerando a ausência de doença viral, a não ocorrência de doença alcoólica ou uso de drogas ilícitas e o fato da lesão se estabelecer fora do contexto clínico-laboratorial de

Tabela 1 – Medicações/fármacos principais utilizados no tratamento dos pacientes estudados<sup>2</sup>

Medicações / Fármacos	Alterações Morfológicas Hepáticas
Carbamazepina	1 e 2
Haloperidol / Imipramina	1
Urbanil	6
Fenobarbital	5
Clorpromazina	2, 3 e 4
Ceftriaxone	1 e 3
Metronidazol	6
Cefalotina	3
Clindamicina	5
Amicacina	1, 5 e 6
Amiodarona	7
Cefepime	3
Depakene	1

1 = colestase intra-hepática crônica (semelhante à cirrose biliar primária); 2 = granulomas (granulomas hepáticos induzidos por drogas não têm achados específicos e são muito distintos de granulomas hepáticos epitelioides não caseosos); 3 = colestase hepatocanalicular; 4 = colestase colangio-destrutiva; 5 = colestase (com lesão hepatocelular ou isolada); 6 = alterações inespecíficas; 7 = fosfolipidase com corpúsculos de Mallory.

eventual síndrome congênita, o diagnóstico de lesão hepática secundária à drogas se impõe.

## CONCLUSÃO

Muitos anticonvulsivantes, assim como outros fármacos de diferentes classes causam alterações tóxicas hepáticas<sup>1-6</sup>. Por isso, mesmo em pacientes de difícil controle, deve-se considerar a possibilidade do uso de um único medicamento. Caso não seja possível, analisar de modo muito cuidadoso a relação “custo-benefício” implicada em terapia com múltiplos fármacos. Considerando o aumento da frequência de lesões hepáticas causadas por fármacos hepatotóxicos, os dois casos relatados vêm como alerta para que se tenha o máximo bom senso na indicação de interações medicamentosas<sup>1-4,8</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Buratti S, Lavine JE. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. *Curr Opin Pediatr* 2002;14(5):601-7.
- Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD, et al. *MacSween's pathology of the liver*, 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone: London; 2007. p. 649-94 - 706-11.
- Bertolami MC. Mechanisms of hepatotoxicity. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Suppl 5):25-7.
- Piñero-Carrero VM, Piñero EO. *Liver*. *Pediatrics* 2004;113(Suppl 4):1097-106.
- Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem* 2009;16(23):3041-53.
- Zhang J, Huang W, Chua SS, et al. Modulation of acetaminophen-induced hepatotoxicity by the xenobiotic receptor CAR. *Science* 2002;11;298(5592):422-4.
- Kimberlin DW. Antiviral therapies in children: has their time arrived? *Pediatr Clin North Am* 2005;52(3):837-67.
- Sokal E. Drug treatment of pediatric chronic hepatitis B. *Paediatr Drugs* 2002;4(6):361-9.



# Alterações oftalmológicas em paciente com hanseníase e neurocisticercose. Relato de caso\*

## Ocular changes in patient with leprosy and neurocysticercosis. Case report

Érica Bertolace Slaibi<sup>1</sup>, Claudia Fernanda Dias Souza<sup>1</sup>, Raquel Noschang Pereira<sup>1</sup>, Gabriella Ribeiro Dias de Vasconcellos<sup>2</sup>, Airá Novello Vilar<sup>2</sup>, José Augusto da Costa Nery<sup>3</sup>.

\*Recebido do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ), Setor de Dermatologia Sanitária (DST/Hanseníase), Rio de Janeiro, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A hanseníase e a neurocisticercose são doenças tropicais, infecciosas, que têm importante repercussão na saúde pública e podem ter uma forma ocular, gerando dúvida etiológica desta oftalmopatia ao ocorrerem concomitantemente. O objetivo deste estudo foi relatar a presença de alterações oculares na hanseníase, além da importância da sua prevenção e diferenciação de outra comorbidade.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 63 anos, procedente de Nova Iguaçu-Rio de Janeiro, queixando-se de manchas pelo corpo, parestesia e edema nos membros inferiores. Foi diagnosticada e tratada hanseníase indeterminada e reação reversa. Posteriormente, apresentou a forma virchowiana e evoluiu com paralisia do olhar conjugado para cima, estrabismo divergente e ptose palpebral à direita. Durante a investigação da oftalmoplegia foi diagnosticado neurocisticercose. As lesões calcificadas da neurocisticercose estavam fora do trajeto da via óptica, sendo o quadro ocular secundário à hanseníase.

**CONCLUSÃO:** Apesar do tratamento e acompanhamento adequados da hanseníase, a paciente apresentou seqüela ocular. Nota-se a importância de, em todos pacientes com hanseníase, realizar diagnóstico e terapia precoces, medidas anti-reacionais, supervisão pós-cura, cuidado multidisciplinar e exame oftalmológico de rotina, para evitar as complicações hanseníase.

**Descritores:** Hanseníase, Neurocisticercose, Oftalmoplegia, Ptose palpebral, Sequelas.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Leprosy and neurocysticercosis are tropical and infectious diseases, which have important impacts on public health. They may have an ocular form, creating doubts in the etiology of ophthalmopathy, if developed concurrently. The aim of this study was to report the presence of ocular changes in leprosy and the importance of prevention and differential diagnosis.

**CASE REPORT:** Female patient, 63 years, from Nova Iguaçu-Rio de Janeiro, complaining of spots throughout the body, paresthesia and edema in lower limbs. She was diagnosed and treated as indeterminate leprosy and reverse reaction. Subsequently, she developed the lepromatous form, with paralysis of conjugate gaze upward, divergent strabismus and blepharoptosis in the right eye and during the investigation of ophthalmoplegia was diagnosed neurocysticercosis. Calcified lesions of neurocysticercosis were outside of the visual pathway, and the ocular manifestations were considered secondary to leprosy.

**CONCLUSION:** Despite adequate treatment and monitoring of leprosy, the patient developed ocular sequel. Note the importance of, in all leprosy patients, make early diagnosis and therapy, prevent leprosy reactions, and realize aftercare supervision, multidisciplinary care and routine eye examination, to avoid the leprosy complications.

**Keywords:** Blepharoptosis, Complications, Leprosy, Neurocysticercosis, Ophthalmoplegia.

### INTRODUÇÃO

O *Mycobacterium leprae* lesa a pele e os nervos periféricos, tendo predileção pelas áreas mais frias do corpo (nariz, testículos, pavilhão auditivo, olhos), determinando a doença crônica conhecida como hanseníase. Os mecanismos responsáveis pelo envolvimento ocular são exposição da córnea, invasão bacilar e hipersensibilidade, desenvolvendo sequelas reversíveis ou não<sup>1</sup>. A hanseníase tem sido alvo de campanhas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), mas persistem regiões endêmicas<sup>2</sup> e estima-se que seja a causadora de déficit visual grave em cerca de 800 mil a 1 milhão e de amaurose em 50 a 100 mil indivíduos<sup>3</sup>. No entanto, a prevalência existente não fornece informação adequada para avaliar a magnitude da doença ocular ou perda visual ocasionadas pelo mal de Hansen, mas resultados sugerem que, mesmo em fase ativa para o seu controle, em torno de 11% dos pacientes estão predispostos a perda da visão no momento do

1. Médicas Estagiárias do Serviço de Dermatologia Sanitária do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

2. Pós-Graduandas de Dermatologia do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

3. Professor Chefe do Serviço de Dermatologia Sanitária da Pós-Graduação de Dermatologia do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ). Pesquisador Associado do Laboratório de Hanseníase do IOC da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Apresentado em 15 de janeiro de 2010

Aceito para publicação em 18 de novembro de 2010

Endereço para correspondência:

Dra. Érica Bertolace Slaibi  
Rua Voluntários da Pátria, 401 - Centro  
36520-000 Visconde do Rio Branco, MG.  
Fone: (32) 3551-1131  
E-mail: ericaslaibi@bol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica



diagnóstico e 2,8% ficarão cegos<sup>4</sup>. As alterações oculares hansênicas devem ser analisadas segundo aspectos demográficos, ambientais e da sua história natural<sup>5</sup>.

A cisticercose é uma parasitose, sobretudo, do cérebro, pele, tecido celular subcutâneo, músculos e olhos, pelas formas císticas intermediárias da *Taenia solium* (*Cysticercus cellulosae*). A neurocisticercose é a forma mais frequente (91,5% dos casos), de maior gravidade e considerada a principal infecção do sistema nervoso central<sup>6,7</sup>. Pode-se manifestar por crises epiléticas, hipertensão intracraniana, cefaléia ou ser assintomática<sup>8</sup>. O diagnóstico baseia-se na avaliação clínico-epidemiológica, nos exames de neuroimagem e do líquido cefalorraquiano (LCR), sendo a investigação neurológica normal em 50% dos pacientes e, do LCR, em 20%<sup>7</sup>. As calcificações intraparenquimatosas, associadas ou não a vesículas, estão presentes em mais de 75% das tomografias computadorizadas dos indivíduos com neurocisticercose, sendo achados relativamente comuns<sup>9</sup>.

A hanseníase e a neurocisticercose são doenças tropicais, infecciosas, com importante repercussão na saúde pública. Atualmente, o Brasil ocupa a 2ª posição mundial e a 1ª nas Américas de casos de hanseníase<sup>3</sup>. No estado do Rio de Janeiro em 2007, o coeficiente de detecção de casos novos de hanseníase foi de 14,07/100 mil habitantes, ocupando a 19ª posição nacional<sup>10</sup>. A cisticercose humana tem distribuição geográfica mundial, concentrando-se na América Latina, cuja prevalência por neurocisticercose é de 100/100 mil habitantes e no Brasil é endêmica<sup>7</sup>, porém, não se conhece sua real incidência pela ausência de notificação. No Rio de Janeiro, a ocorrência da neurocisticercose é aproximadamente 1 caso/mês, mostrando que não é rara<sup>11</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar a ocorrência de sequelas oculares na hanseníase, enfatizando a importância da sua prevenção e diferenciação de outra comorbidade.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 63 anos, negra, casada, aposentada, procedente de Nova Iguaçu-RJ, queixando-se de manchas pelo corpo, parestesia nos pododáctilos e edema nos membros inferiores, com dor local. Relatou que há 10 anos surgiu mácula hipocrômica na coxa esquerda, desaparecendo e retornando há 6 meses. Na história patológica progressiva e fisiológica não havia nada de relevante, enquanto que na história familiar afirmou ter uma irmã tratada para hanseníase. O exame dermatológico revelou presença de placas eritematosas difusas, ausência da cicatriz pela vacina BCG e mácula hipocrômica na face medial da coxa esquerda com perda da sensibilidade (térmica, dolorosa e tátil). Aventou-se a hipótese de hanseníase e foi solicitada biópsia da lesão da coxa, sendo compatível com hanseníase indeterminada. A baciloscopia foi negativa. Concluiu-se ser um quadro de hanseníase paucibacilar e reação reversa, iniciando poliquimioterapia no esquema paucibacilar (PQT-PB), prednisona (40mg/dia), tiabendazol, acompanhamento mensal e fisioterápico (grau 1 de incapacidade física inicial), além de notificado o caso e consultado contactante. Após um mês, a paciente retornou ao serviço referindo melhora das lesões cutâneas, porém apresentou alterações visuais e fácies cushingóide. A dose da corticoterapia oral foi reduzida e a avaliação oftalmológica diagnosticou catarata subcapsular posterior bilateral. No sexto mês finalizou-se a terapêutica, mas permanecia a parestesia nos pés, a congestão nasal e o ressecamento labial. Aproximadamente 2 meses depois da conclusão da terapia, a paciente de-

envolveu novas placas eritemato-infiltradas difusas há 15 dias, com piora progressiva das lesões cutâneas e mialgia. A baciloscopia evidenciou presença de globias, sendo diagnosticada hanseníase virchowiana, prescrito poliquimioterapia no esquema multibacilar (PQT-MB) e reiniciado a prednisona, uma vez que a paciente apresentava sintomatologia recorrente. Evoluiu com melhora das lesões da pele, mas com rebaixamento da acuidade visual, turvação visual, paralisia súbita do III par craniano, estrabismo divergente e ptose palpebral à direita (Figuras 1 e 2). O parecer da oftalmologia manteve o laudo de catarata bilateral, nada acrescentando na investigação etiológica do caso.



Figura 1 - Paralisia do olhar conjugado para cima e ptose palpebral à direita, secundárias à hanseníase. Acometimento do nervo oculomotor (III par craniano).

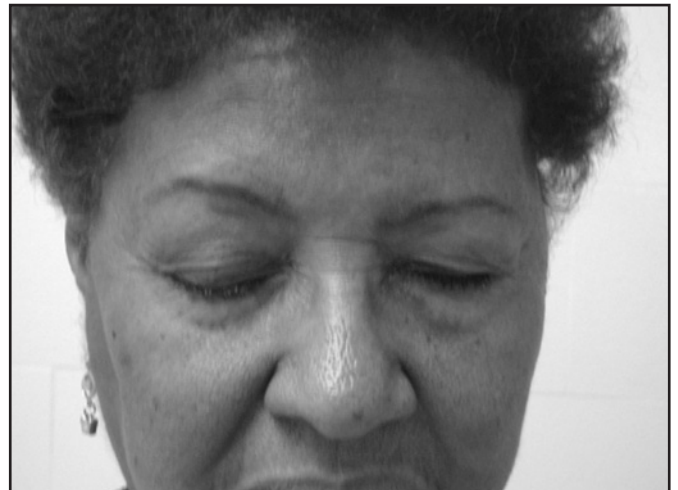


Figura 2 - Paciente não apresentava lagoftalmo, excluindo lesão do nervo facial.

Também foi encaminhada à neurologia, onde realizou tomografia computadorizada de crânio, que revelou presença de várias calcificações puntiformes disseminadas pelo parênquima cerebral, sendo diagnosticado neurocisticercose (Figuras 3 e 4). As lesões calcificadas da neurocisticercose, por estarem fora do trajeto da via óptica, não justificavam a oftalmoplegia do III par craniano e o quadro clínico foi secundário à hanseníase.

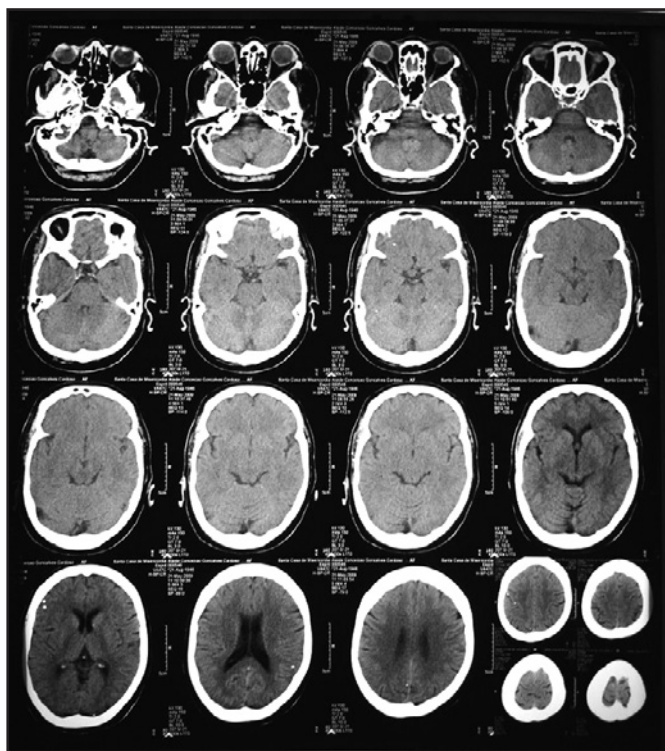


Figura 3 - Tomografia computadorizada de crânio sem contraste da paciente.

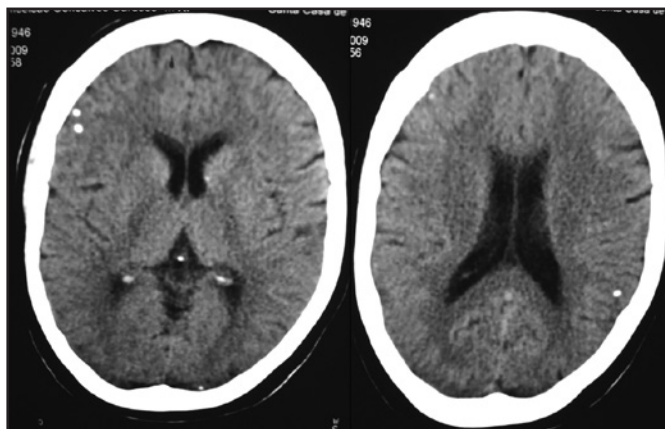


Figura 4 - Em maior aumento: múltiplas calcificações no parênquima cerebral, compatíveis com neurocisticercose.

## DISCUSSÃO

A neurocisticercose humana é subdiagnosticada no Brasil devido à escassa divulgação dos dados e a ausência de programa de controle desta zoonose, sendo fundamental a atenção da população e dos profissionais de saúde para o fato. Acomete, geralmente, indivíduos de idade mais avançada, sexo feminino, que vivem em precárias condições sanitárias<sup>12</sup>. Na Baixada Fluminense, a neurocisticercose apresenta uma distribuição homogênea na área urbana, concentrando-se nas cidades de Nova Iguaçu e Nilópolis e os principais fatores para a sua transmissão são a urbanização desordenada e a educação sanitária deficiente<sup>13</sup>. Isso corrobora com o caso descrito, uma vez que a paciente é procedente de área endêmica e, além disso, esta doença foi um achado durante a realização de exame complementar,

ratificando que cerca de 50% dos casos são assintomáticos e 92,4% diagnosticados pela tomografia computadorizada com calcificações no parênquima cerebral<sup>14</sup>. A oftalmocisticercose ocorre em 13%-46% dos pacientes infectados (2,7% dos casos de cisticercose)<sup>6</sup>, pode ser intra ou extraocular, localizando-se principalmente na porção vítrea e subretiniana<sup>15</sup> e clinicamente há exoftalmia, desvio do globo ocular, miosite e até amaurose. Em 1998, dois jovens apresentaram cisticercose ocular e cerebral concomitantes, sendo raro e enfocando a importância da avaliação minuciosa na neurocisticercose ocular<sup>16</sup>.

A hanseníase é considerada uma das doenças sistêmicas com maior incidência de complicações oculares. A análise de pacientes ambulatoriais com hanseníase evidenciou que as alterações oftalmológicas são mais prevalentes naqueles com idade acima de 40 anos, sexo masculino, duração maior de 5 anos da doença (com tratamento específico concluído) e esta na forma multibacilar (cerca de 20% podem desenvolver sequelas oculares durante um curso de 2 anos)<sup>5,17</sup>. Apesar das manifestações oftalmológicas ocorrerem 5 a 10 anos após o início da hanseníase<sup>18</sup>, cada vez mais são descritas em recém-diagnosticados<sup>19-22</sup> e nas formas clínicas virchowiana, dimorfa, indeterminada e tuberculóide, em ordem decrescente<sup>19,23-25</sup>. Muitas destas condições não podem ser detectadas sem exame de lâmpada de fenda<sup>17</sup> e o segmento anterior do olho e/ou estruturas extraoculares são as regiões mais afetadas<sup>25</sup>. A clínica na hanseníase ocular é variada e observa-se nos anexos oculares madarose ciliar e superciliar, triquiase, ectrópio, ptose ciliar, blefarocálase, lagofalmo e sensação de olho seco; ao passo que no globo ocular há, principalmente, alteração da sensibilidade e da transparência da córnea, ceratites, esclerites, iridociclites e catarata<sup>5,23-26</sup>. A doença corneana foi apontada como a principal causa de amaurose ou de deficiência visual grave entre os hansenianos<sup>1</sup>, enquanto que outros estudos indicam ser a catarata a etiologia mais comum e que estes pacientes devem ser incluídos em programas de cirurgia para catarata<sup>27,28</sup>. Parikh e col.<sup>28</sup> observaram que na população com hanseníase virchowiana havia um risco 3 vezes maior de catarata significativa, como também nas mulheres com idade média de 53 anos e naqueles com eritema nodoso hanseniano. Pacientes com reação reversa são mais propensos à flacidez periorbicular e lagofalmo<sup>29</sup>. A ptose palpebral é uma alteração ocular hanseniana relativamente comum e no passado pode ter sido diagnosticada como entropião ou triquiase, sendo importante a distinção entre essas, uma vez que apresentam manuseio cirúrgico diferente<sup>30</sup>.

Como havia dúvida na etiologia da ptose palpebral unilateral desta paciente, devido à ocorrência simultânea entre hanseníase e neurocisticercose, questionou-se se o quadro apresentado foi devido somente à hanseníase, ou à neurocisticercose ou então, a uma associação entre ambas, sugerindo formas inusitadas de ocorrência, uma vez que não foram encontrados relatos sobre o assunto. Chama-se a atenção para a necessidade de estudos, a fim de esclarecer melhor as suas relações. As avaliações especializadas solicitadas orientaram o diagnóstico para hanseníase como causa das sequelas oculares, excluindo a relação com a neurocisticercose que justificasse esta alteração oculomotora. Sabidamente, as manifestações oftalmológicas apresentadas pela paciente, como diminuição da acuidade visual, sensação de olho seco, catarata e ptose palpebral, são complicações hansenianas, no seu curso crônico ou reacional, estando de acordo com os dados da literatura e reforçando a hipótese diagnóstica principal.

A idade dos pacientes, a forma clínica da doença, o tempo de evolução e o tratamento estão relacionados ao grau de incapacidade visual



na hanseníase<sup>31</sup> e uma história de sintomas oculares específicos pode ser a base para a identificação da maioria das condições de ameaça à visão<sup>28</sup>. Isso serve de alerta para que seja instituído o exame oftalmológico na rotina de atendimento de qualquer hanseniano (mesmo após a cura da doença), visto que o diagnóstico e tratamento precoces, juntamente com supervisão regular e contínua, previnem a morbidade ocular hanseniana<sup>32-35</sup>.

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, concluiu-se que apesar de instituído tratamento adequado para a hanseníase e seguido acompanhamento mensal no serviço de referência, a paciente evoluiu com quadro oftalmológico concomitante com a neurocisticercose, demonstrando que a ocorrência da oftalmopatia hanseniana é possível.

As alterações oculares na hanseníase, potencialmente, podem causar prejuízos à qualidade de vida de seus portadores. Dessa forma, é importante efetuar o diagnóstico e tratamento precoces, medidas anti-reacionais, supervisão pós-cura e cuidados multidisciplinares destes pacientes. Além disso, deve-se dar especial ênfase ao acompanhamento oftalmológico periódico de todos os casos de hanseníase, sobretudo, daqueles com mais de 40 anos de idade, com a forma multibacilar, evolução crônica ou estado reacional e/ou com comorbidades, a fim de detectar e tratar, satisfatoriamente, as expressões da hanseníase ocular.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. João Gabriel Lima Daher, da SCMRJ, pelo incentivo e auxílio na revisão deste caso.

## REFERÊNCIAS

- Cohen JM. Hanseníase ocular: uma abordagem histórica. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72(5):728-33.
- Worobec SM. Treatment of leprosy/Hansen's disease in the early 21st century. *Dermatologic Therapy* 2009;22(6):518-37.
- World Health Organization. Action Programme for the Elimination of Leprosy [Internet]. Geneva: WHO; 2007. [cited 2007 Dec 13]. Available from: <http://www.who.int/lep>.
- Courtright P, Daniel E, Sundarrao, Ravanes J, et al. Eye disease in multibacillary leprosy patients at the time of their leprosy diagnosis: findings from the Longitudinal Study of Ocular Leprosy (LOSOL) in India, the Philippines and Ethiopia. *Lepr Rev* 2002;73:225-38.
- Moreno RD, Woods W, Moreno N, et al. Alterações oculares na hanseníase, observadas em pacientes ambulatoriais do serviço de referência da cidade de Rio Branco, Acre - Brasil. *Arq Bras Oftalmol* 2003;66:755-64.
- Machado AB, Pialarissi CS, Vaz AJ. Human cysticercosis diagnosed at a general hospital, São Paulo, SP (Brazil). *Rev Saude Publica* 1988;22(3):240-4.
- Takayanagui OM, Leite JP. Neurocysticercosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001;34(3):283-90.
- Agapejev S. Clinical and epidemiological aspects of neurocysticercosis in Brazil: a critical approach. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3B):822-8.
- Narata AP, Arruda WO, Uemura E, et al. Neurocysticercosis. A tomographic diagnosis in neurological patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(2):245-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde: situação epidemiológica da hanseníase no Brasil. 1. ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008. p. 3-12.
- Clemente HA, Werneck AL. Neurocysticercosis: incidence in the state of Rio de Janeiro. *Arq Neuropsiquiatr* 1990;48(2):207-9.
- Agapejev S. Epidemiology of neurocysticercosis in Brazil. *Rev Inst Med Trop* 1996;38(3):207-16.
- Mendes EC, da Silva SS, Fonseca EA, et al. Human neurocysticercosis in Baixada Fluminense, Rio de Janeiro State, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(4):1058-62.
- Pfuetzenreiter MR, de Ávila-Pires FD. Clinical manifestations in patients with computerized tomography diagnosis of neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57(3A):653-8.
- Wittig EO. Ocular cysticercosis: an epidemiological study. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(3-B):696-701.
- París G, Mendoza RM, Ramella M. Cisticercosis neuro-ocular: comunicación de dos observaciones y revisión de la literatura. *Rev Oftalmol Venez* 1998;54(1):60-3.
- Daniel E, Ffytche TJ, Kempen JH, et al. Incidence of ocular complications in patients with multibacillary leprosy after completion of a 2 year course of multidrug therapy. *Br J Ophthalmol* 2006;90(8):949-54.
- Campos WR, Rodrigues CAF, Oréfice F. Hanseníase, In: Oréfice F (editor). *Uveíte: clínica & cirúrgica: atlas & texto*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000. p. 341-66.
- Oliveira Neto HL, Silva JLM, Manso PG, et al. Envolvimento ocular na hanseníase: estudo em pacientes de ambulatório. *Arq Bras Oftalmol* 1996;59(2):162-70.
- Graff CC, Maia M, Arrata KM, et al. Importância do exame oftalmológico precoce em portadores de hanseníase. *Rev Bras Oftalmol* 1999;58(1):115-20.
- Mvogo CE, Bella-Hiag AL, Ellong A, et al. Ocular complications of leprosy in Cameroon. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(1):31-3.
- Monteiro LG, Campos WR, Oréfice F, et al. Estudo das alterações oculares em hansenianos de controle ambulatorial. *Rev Bras Oftalmol* 1992;51(2):167-70.
- de Souza FS, de Almeida LN, Costa JP, et al. Frequency of ocular changes in patients with Hansen's disease living in a colony hospital. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68(3):369-72.
- Colodetti SCZ, Colodetti LSD, Moraes Júnior HV. Estudo das alterações oculares em pacientes hansenianos provenientes de área hiperendêmica (Município de Sooretama, Espírito Santo). *Rev Bras Oftalmol* 2003;62(7):516-23.
- Piccinin MRM, Conciani PA, Freitas ACC, et al. Alterações oftalmológicas em pacientes hansenianos do Hospital São Julião. *Rev Bras Oftalmol* 2001;60(12):861-71.
- Johnstone PA, George AD, Meyers WM. Ocular lesions in leprosy. *Ann Ophthalmol* 1991;23(8):297-303.
- Hogeweg M, Keunen JEE. Prevention of blindness in leprosy and the role of the Vision 2020 Programme. *Eye* 2005;19(10):1099-105.
- Parikh R, Thomas S, Muliyl J, et al. Ocular manifestation in treated multibacillary Hansen's disease. *Ophthalmology* 2009;116(11):2051-7.
- Daniel E, Koshy S, Rao GS, et al. Ocular complications in newly diagnosed borderline lepromatous and lepromatous leprosy patients: baseline profile of the Indian cohort. *Br J Ophthalmol* 2002;86(12):1336-40.
- Guimarães FC, Cruz AA. Eyelid changes in long-standing leprosy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1998;14(4):239-43.
- Toribio RC. Incapacidade visual em hanseníase. *Brasília Med* 1999;36:118-118.
- Samanta SK, Das D. Recent advances in ocular leprosy. *Indian J Lepr* 2007;79(2-3):135-50.
- Pinheiro Junior MN, Cohen JM. Causas de baixa da acuidade visual em hansenianos de duas instituições de saúde de Manaus. *Rev Bras Oftalmol* 2003;62(1):109-18.
- Costa MS, Gallo MEN, Nery JAC, et al. Avaliação oftalmológica em hanseníase multibacilar. *Arq Bras Oftalmol* 1999;62(2):701-3.
- Pérez RMC, Pascual FP, Echevarría JRG. Leprosy ocular, conceptos actuales. *Fontilles Rev Leprol* 2006;25(2):287-304.

# Invasão de medula óssea por linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B. Relato de caso\*

## *Bone marrow involvement in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. Case report*

Márcio Correia Cazzamatta<sup>1</sup>, José Carlos Medina de Carvalho<sup>2</sup>, Ângelo Sementilli<sup>3</sup>, Leticia Medeiros<sup>4</sup>

\*Recebido do Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital Ana Costa, Santos, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Relatar o início precoce do tratamento em um caso de linfoma não-Hodgkin com invasão de medula óssea.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 55 anos, admitido no serviço de Hematologia do Hospital Ana Costa, com quadro clínico sugestivo de linfoma não-Hodgkin.

**CONCLUSÃO:** A avaliação adequada e minuciosa do esfregaço do sangue periférico ainda é um excelente método diagnóstico e tratamento desta doença.

**Descritores:** Difuso de grandes células B, Invasão de medula óssea, Linfoma não-Hodgkin.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** To report early treatment in a case of non-Hodgkin's lymphoma with bone marrow invasion.

**CASE REPORT:** A male patient, 55 years old, admitted to Ana Costa Hospital hematologic service, with clinical symptoms suggestive of non-Hodgkin's lymphoma.

**CONCLUSION:** A thorough and proper evaluation of peripheral blood smear is still an excellent method for diagnosis and treatment of this disease.

**Keywords:** Bone marrow invasion, Large diffuse B cell, Non-Hodgkin's lymphoma.

### INTRODUÇÃO

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) são um grupo heterogêneo de desordens neoplásicas do sistema linfóide, comprometendo principalmente os linfonodos<sup>1</sup>. No entanto, estruturas extranodais podem estar infiltradas exclusivamente, ou como parte de doença disseminada, como região orofaríngea, seios paranasais, tireóide, trato gastrintestinal, osso, pele e medula óssea<sup>1,2</sup>.

Entre os LNH agressivos, o linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B (LDGCB) é o tipo mais comum e representa 30% a 40% de todos os linfomas<sup>1</sup>. Seu diagnóstico é realizado principalmente pelo estudo anatomopatológico associado à imuno-histoquímica de biópsia excisional total de linfonodo suspeito. Também é realizado estudo laboratorial criterioso, estudos de imagem detalhados e avaliação do envolvimento medular com a finalidade de estadiar e planejar a melhor opção terapêutica do paciente, de acordo com o *Index Prognostic International* (IPI).

De todos os pacientes diagnosticados com LDGCB, 58% possuem doença em estágio clínico avançado (estádio III ou IV) e de 12% a 32% têm infiltração de medula óssea<sup>2-4</sup>. Os tipos de infiltração de medula óssea variam desde pequenos focos (fase inicial) até substituição total da medula óssea por células linfóides leucêmicas (fase tardia)<sup>3,4</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso com início precoce do tratamento em paciente com linfoma não-Hodgkin com invasão de medula óssea.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 55 anos, caucasiano, procurou o serviço médico com queixa de mal estar e dispneia aos médios esforços, com piora progressiva nas últimas duas semanas. Referia distensão abdominal, icterícia, febre e emagrecimento de 40 kg nos últimos 45 dias. Negava sudorese noturna. Ao exame físico inicial, apresentava-se icterico, descorado e sonolento, aparelho respiratório com murmúrio diminuído em base de hemitórax direito, abdômen distendido, timpânico, indolor à palpação, com ruído hidroaéreo diminuído, espaço de Traube ocupado, hepatomegalia palpável a 3 cm do rebordo costal direito e linfonodomegalia inguinal direita de aproximadamente 3 cm, indolor e aderida a planos profundos e edema nos membros inferiores e orbitário. Os exames laboratoriais evidenciaram hemácias: 3,38 milh/mm<sup>3</sup>, hemoglobina: 8,8 g/dL, hematócrito: 26,1%, leucócitos: 19.800/mm<sup>3</sup>, com 26% de blastos, plaquetas: 77.000/mm<sup>3</sup>, sorologias negativas para HbsAg, anti-HCV, anti-HIV e anti-HTLV I e II. Ureia: 111 mg/dL, creatinina 3,3 mg/dL, potássio: 6,3 mEq/L, DHL: 3.579 U/l, TGO: 156 U/l, TGP: 50U/l, gama GT: 218U/l, bilirrubinas totais:

1. Residente de Clínica Médica do Hospital Ana Costa. Santos, SP Brasil

2. Chefe do Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital Ana Costa. Santos, SP Brasil

3. Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Ana Costa. Santos, SP Brasil

4. Médica do Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital Ana Costa. Santos, SP Brasil

Apresentado em 09 de março de 2010

Aceito para publicação em 28 de setembro de 2010

Endereço para correspondência:  
Dr. Márcio Correia Cazzamatta  
Av. Ana Costa, 493/95  
11060-003 Santos, SP.  
E-mail: cc\_marcio@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica



4,2 mg/dL, bilirrubina direta: 3,6 mg/dL, bilirrubina indireta: 0,6 mg/dL, ácido úrico: 19,3 mg/dL. A tomografia computadorizada (TC) de abdômen mostrou derrame pleural bilateral, hepatoesplenomegalia, massa mal definida, hipodensa de aspecto infiltrativo ocupando o retroperitônio à esquerda com indefinição do músculo iliopsoas ipsilateral (Figura 1). Realizou-se biópsia do linfonodo da região inguinal para estudo anatomopatológico exibindo população linfóide homogênea (Figura 2) e imuno-histoquímico do linfonodo com expressão focal para linfócitos B CD-20+ (Figura 3).

Um dia após a admissão, o paciente evoluiu com insuficiência respiratória e rebaixamento do nível de consciência, sendo necessários cuidados de terapia intensiva. Foi feita a hipótese diagnóstica de linfoma não-Hodgkin leucemizado, após a avaliação detalhada do sangue periférico, associado à avaliação clínica. Aplicando o IPI ao paciente, foi classificado como grupo de alto risco, com sobrevida global em cinco anos de 32%<sup>5</sup>. Assim, em virtude da gravidade do

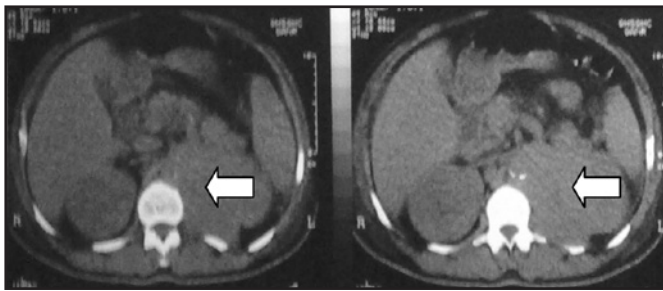


Figura 1 – Tomografia computadorizada de abdômen evidenciando massa retroperitoneal à esquerda.

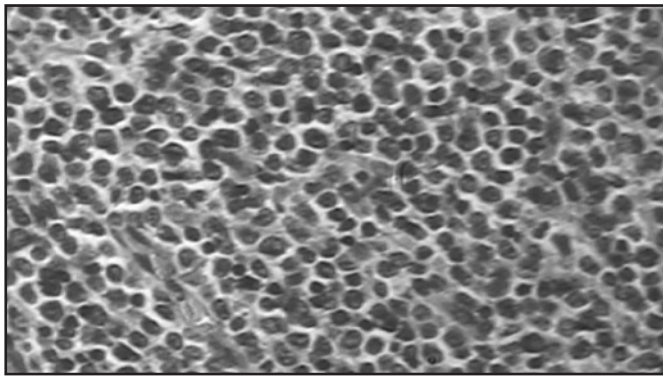


Figura 2 – Corte de linfonodo exibindo população linfóide homogênea, núcleos hiper cromáticos e alguns nucléolos evidentes. Hematoxilina-Eosina, aumento original, 400x.

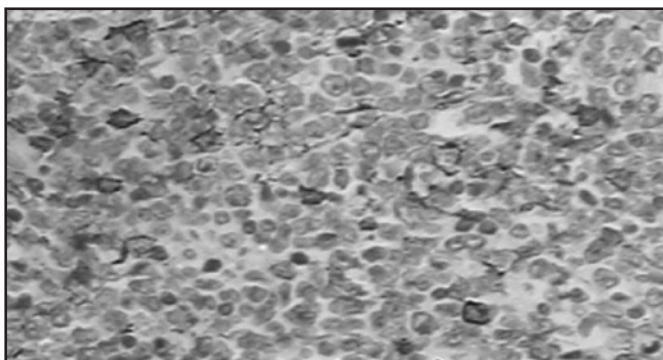


Figura 3 – Imuno-histoquímica do linfonodo com expressão focal para linfócitos B. CD-20+, aumento original, 400x.

quadro, foi decidido introduzir quimioterapia com esquema CHOP (ciclofosfamida, adriplastina, oncovin e prednisona), mesmo antes do resultado do estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico. Dois dias após, o paciente apresentou melhora clínica e laboratorial. Como intercorrência apresentou neutropenia febril, com melhora e alta hospitalar. O estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico do linfonodo da região inguinal evidenciaram positividade para CD20, CD10, Bcl2, Ki67, CD79 e PAX5, favorecendo o diagnóstico de linfoma difuso de células B (Figura 3).

## DISCUSSÃO

O estudo imuno-histoquímico (IHQ) é uma importante ferramenta para confirmação do diagnóstico e definição do subtipo histológico do LNH<sup>6</sup>. No entanto, para que haja uma adequada avaliação IHQ, há que se ter tempo hábil para tal procedimento, o que engloba desde a fase pré-analítica (fixação e processamento dos tecidos), passando pela fase analítica (escolha de anticorpos primários e sistema de visualização), até a fase pós-analítica (interpretação dos resultados)<sup>7</sup>. No caso relatado, devido à gravidade do quadro clínico em que se encontrava o paciente, não seria possível aguardar o tempo necessário para a realização do diagnóstico pelo estudo IHQ.

A associação do quadro clínico sugestivo de LNH, a análise criteriosa do sangue periférico com presença de blastos e a gravidade do paciente permitiram iniciar o tratamento com esquema quimioterápico.

Assim, ficou comprovado que, apesar do uso de recursos modernos e sofisticados, a cuidadosa avaliação do esfregaço do sangue periférico, com seus aspectos morfológicos somados aos conhecimentos fisiopatológicos das doenças hematológicas, ainda é um excelente recurso diagnóstico, sendo capaz de preservar a vida de um paciente<sup>8,9</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Omer NK, Wyndham HW. Non-Hodgkin's lymphoma. In: Young NS, Gerson SL, High KA, (editors). Clin hematol. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 579-95.
2. Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol 1997;8(10):973-8.
3. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. J Clin Oncol 1998;16(8):2780-95.
4. Chung R, Lai R, Wei P, et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. Blood 2009;110(4):1278-82.
5. Hallack Neto AE, Pereira J, Dorlhiac-Llacer P, et al. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. Rev Bras Hematol Hemoter, 2005;27(1):27-30.
6. Werner B, Campos AC, Nadjl M, et al. Uso prático da imuno-histoquímica em patologia cirúrgica. J Bras Patol Med Lab, 2005;41(5):353-64.
7. Salles MA, Curcio VS, Perez AA, et al. Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. J Bras Patol Med Lab 2009;45(3):213-22.
8. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. N Engl J Med 2005;353(5):498-507.
9. Grotto HZW. O hemograma: importância para a interpretação da biópsia. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31(3):178-82.

# Difteria. Relato de caso e revisão de literatura\*

## *Diphtheria. Case report and literature review*

Thiago Mamôru Sakae<sup>1</sup>, Gislene Rosa Feldman Moretti Sakae<sup>2</sup>, Pablo Vinicius de Lucca Dias<sup>2</sup>, Péricles Brasil Spartalis Jr<sup>3</sup>, Rogério Sobroza Mello<sup>4</sup>

\*Recebido do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A difteria é uma doença infecciosa aguda, causada pelo bacilo toxigênico *Corynebacterium diphtheriae*. É caracterizada por placas pseudomembranosas típicas que frequentemente se alojam nas amígdalas, faringe, laringe, nariz, outras mucosas e na pele. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de difteria em paciente com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1).

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 24 anos, apresentando odinofagia iniciada há três dias, com importante piora na consulta, associado à disfagia, febre (38° C), calafrios, mal estar, queda importante do estado geral. Relatou diagnóstico de DM1 em tratamento com insulino terapia há cinco anos. Calendário vacinal completo. Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, taquicárdico, desidratado, toxêmico e febril. Sem adenopatia cervical. Sem sinais de rigidez de nuca. Oroscofia apresentando hiperemia e presença de placas pseudomembranosas branco-acinzentadas, aderentes na região de úvula e pilares. Os exames laboratoriais solicitados apresentaram leucograma: 27400 leucócitos com 10% bastões; glicemia de jejum 347; gasometria arterial pH 7,20 PCO<sub>2</sub> 24 PO<sub>2</sub> 104 HCO<sub>3</sub> 11, Be = 14; TAP 78/1,25 KPTT 30. Hemoculturas negativas. O paciente evoluiu com piora clínica, apresentando intensa toxemia e prostração. Colocado em isolamento de aerossóis em ambiente de terapia intensiva. Iniciado tratamento clínico com soro antidiftérico e antibioticoterapia. Evoluiu com melhora importante

em cinco dias. Trinta dias após, no resultado da cultura foi identificado e isolado o bacilo.

**CONCLUSÃO:** A difteria é doença de notificação e investigação obrigatória, com letalidade relativamente alta. Com a vacinação DPT (difteria, *pertussis*, tétano) os números de casos no Brasil e no mundo vêm decrescendo progressivamente. No entanto, deve-se alertar para um possível diagnóstico diferencial principalmente em pacientes imunodeprimidos como o do presente estudo.

**Descritores:** Diabetes *mellitus* tipo 1, Difteria.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Diphtheria is an acute infectious disease caused by bacillus toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. It is characterized by typical pseudomembranous plaques that often become lodged in the tonsils, pharynx, larynx, nose, other mucous membranes and skin. We report a case of diphtheria in a patient with type 1 diabetes mellitus.

**CASE REPORT:** A male patient, 24 years, presenting with sore throat for three days beginning with significant worsening in the query, associated with dysphagia, fever (38° C), chills, malaise, substantial reduction in the overall state. Reported diagnosis of type 1 diabetes treated with insulin for five years. Vaccination schedule complete. Physical examination showed regular condition, tachycardia, dehydration, toxemia and feverishness. No cervical adenopathy. No signs of neck stiffness. Oroscopy showing hyperemia and pseudomembranous plaques greyish-white, adherent in the region of the uvula and pillars. Laboratory tests showed WBC requested: 27400 leukocytes with 10% rods, fasting glucose 347; arterial blood pH 7.20 pCO<sub>2</sub> 24 pO<sub>2</sub> 104 HCO<sub>3</sub> 11, Be = 14, TAP 78 / 1.25 KPTT 30. Negative blood cultures. The patient evolved with clinical worsening, with intense toxemia and prostration. Posted on isolation of aerosols in the intensive care setting, clinical treatment with antidiphtheritic serum and antibiotics. Changes with significant improvement in five days. Thirty days after the culture results was identified and isolated the bacillus.

**CONCLUSION:** Diphtheria is a disease of compulsory notification and investigation, with relatively high mortality. Vaccination with DPT (diphtheria, *pertussis*, tetanus) the numbers of cases in Brazil have been falling steadily. However, it should be alert for a possible differential diagnosis especially in immunocompromised patients such as the present study

**Keywords:** Diabetes Mellitus Type 1, Diphtheria.

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

2. Médico Residente do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Tubarão, SC, Brasil.

3. Médico. Programa de Pós-Graduação em Neurocirurgia, L' *Hôpital Pierre Wertheimer*. Lyon. França.

4. Médico Infectologista do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Tubarão, SC, Brasil.

Apresentado em 18 de março de 2010

Aceito para publicação em 28 de julho de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Rogério Sobroza de Mello

Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) Unidade Hospitalar de Ensino.

Av. Marcolino Martins Cabral, anexo ao HNSC

88701-900 Tubarão, SC.

E-mail: rogerio.mello@unisul.br

## INTRODUÇÃO

Difteria é uma doença infecciosa causada pelo *Corynebacterium diphtheriae*, caracterizada por quadro agudo grave e toxêmico. Há formação de lesões na porta de entrada e invasão do organismo por uma toxina. Esta é produzida no foco da infecção e através da corrente sanguínea e linfática atinge órgãos e sistemas à distância, principalmente o miocárdio, sistema nervoso central (SNC), suprarrenais, fígado e rins<sup>1,2</sup>.

A principal forma de transmissão corre por contato direto de pessoa acometida, ou portadores com pessoa suscetível, através de secreções oronasais eliminadas por tosse, espirro ou ao falar. A transmissão indireta por fômites é pouco frequente, mas pode ocorrer<sup>1,2</sup>.

Acomete preferencialmente crianças de até 10 anos e populações em precárias condições de higiene, sociais e imunização inadequada. No entanto, está mais suscetível à doença, o paciente que teve absoluta ausência de contatos anteriores com o germe; aquele que perdeu sua imunidade por falta de contatos sucessivos; ou apresenta imunidade residual pequena como os imunodeprimidos com doença crônica<sup>2,3</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de difteria em um paciente com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1).

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 24 anos, atendido no Hospital Nossa Senhora da Conceição, na cidade de Tubarão, SC, com queixa de odinofagia leve iniciada há três dias, com importante piora, associado à disfagia, febre (38° C), calafrios, mal estar, queda importante do estado geral e vômitos pós-alimentares.

História mórbida progressiva de DM1 há 5 anos, insulino dependente, em acompanhamento regular com endocrinologista. Referiu calendário vacinal completo. Observada carteira vacinal com a dose de reforço da vacina dT feita aos 15 anos de idade.

Ao exame físico: regular estado geral, taquicárdico, desidratado, toxêmico, com temperatura de 38° C. Sem adenopatia cervical. Sem sinais de rigidez de nuca. Oroscoopia apresentando hiperemia e presença de placas pseudomembranosas branco-acinzentadas, aderentes na região de úvula e pilares (Figura 1). Pressão arterial: 100 x 60 mmHg, frequência cardíaca: 138 bpm e frequência respiratória: 22 rpm.

Solicitado exames laboratoriais: eritrograma: hematócrito: 55,7%; hemácias: 5,4 milhões/mm<sup>3</sup>; hemoglobina: 17,4 g/dL; leucograma: 27.400 leucócitos com 10% de bastões (2740); plaquetas: 280.000; glicemia de jejum 347 mg/dL; gasometria arterial pH 7,20 pCO<sub>2</sub> 24 pO<sub>2</sub> 104 HCO<sub>3</sub> 11 BE -14, bioquímica Na<sup>+</sup> 145 mEq/L, K<sup>+</sup> 4,8 mEq/L, Ca<sup>2+</sup> 10,3 mg/dL, Mg<sup>2+</sup> 2,5 mg/dL; creatinina 1,49 mg/dL; ureia 66 mg/dL; TGO 6 UI/L; TGP 16 UI/L; TAP 78/ RNI 1,25; KPTT 30. Radiografia de tórax normal. Hemoculturas coletadas em três amostras - negativas.

Paciente evoluiu com piora clínica, intensa toxemia, prostração e descompensação do diabetes. Colocado em isolamento de aerossóis em ambiente de terapia intensiva, iniciado tratamento clínico com soro antidiftérico (120 mil UI endovenoso) e antibioterapia (Penicilina G 2 milhões de UI EV 6/6hs). Após cinco dias evoluiu com importante melhora e regressão da lesão



Figura 1 – Placas pseudomembranosas em úvula e pilares.



Figura 2 – Evolução das placas cinco dias após soroterapia.

da orofaringe (Figura 2). No resultado da cultura da lesão (30 dias após) identificou-se e isolou-se o bacilo.

## EPIDEMIOLOGIA

A difteria ocorre durante o ano todo e pode afetar pessoas não imunizadas, parcialmente imunizadas ou imunizadas de qualquer idade, raça ou sexo. Observa-se aumento de sua incidência nos meses com baixa temperatura devido à maior ocorrência de infecções respiratórias, e principalmente, a aglomeração em ambientes fechados, o que facilita a transmissão do bacilo<sup>2,5</sup>.

Doença infecciosa de importância nos países em desenvolvimento, sendo rara quando há coberturas vacinais homogêneas em mais de 80% da população<sup>1,2</sup>. Comumente, as áreas são de baixa condição socioeconômica, baixa cobertura vacinal e, portanto, não há controle da transmissão da doença<sup>1-5</sup>.

Com a utilização da vacina DTP (difteria, *pertussis*, tétano) o número de casos de difteria notificados no Brasil vem decrescendo progressivamente<sup>1,3</sup>.



## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença se manifesta mais caracteristicamente por placas pseudomembranosas branco-acinzentadas, aderentes, uniformes com implantações de preferência sobre as amígdalas, pilares anteriores, úvula ou retrofaringe. Essas placas podem ainda se localizar na faringe, laringe e fossas nasais; e mais raramente observadas na traqueia, conjuntiva, pele, conduto auditivo, e até em vulva, pênis (pós-circuncisão) ou cordão umbilical<sup>2,4,6,7</sup>.

Clinicamente, a doença manifesta-se por comprometimento do estado geral do paciente, prostração, palidez cutânea, astenia, febre não muito elevada, odinofagia discreta, taquicardia, hipotensão arterial, diminuição da diurese e choque<sup>1,2,4,7</sup>.

Nos casos mais graves pode-se observar o pescoço taurino, onde há intenso edema do pescoço, com grande aumento dos gânglios linfáticos dessa área e edema periganglionar nas cadeias cervicais e submandibulares. Dependendo do tamanho e localização da placa pseudomembranosa, pode ocorrer asfixia mecânica aguda, o que muitas vezes exige imediata cricotireotomia ou traqueostomia para evitar a morte<sup>1,2</sup>.

A apresentação na forma mais branda da doença, descrita nos casos de bacilo não toxigênico ocorre também formação de placas características, embora não se observe sinais de toxemia ou a ocorrência de complicações. No entanto, as infecções causadas pelos bacilos não toxigênicos têm importância epidemiológica por disseminar o *Corynebacterium diphtheriae*<sup>1,2,5,7,8</sup>.

## COMPLICAÇÕES

As complicações podem ocorrer desde o início da doença até, na maioria dos casos, a sexta ou oitava semana, quando os sintomas iniciais já desapareceram. Seu estabelecimento pode estar relacionado com a localização e a extensão da membrana; quantidade de toxina absorvida; estado imunitário do paciente; demora no diagnóstico e início do tratamento<sup>1,2,4,7</sup>.

As principais complicações da difteria são: miocardite, neurite e insuficiência renal<sup>1,2,7</sup>. Também são descritas insuficiência respiratória, derrame pleural, pneumotórax, pneumopericárdio e alterações metabólicas<sup>2,4</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL<sup>1,2,9</sup>

A forma mais comum de apresentação da difteria é a amigdaliana ou faríngea. Os diagnósticos diferenciais para esta apresentação clínica incluem a angina de Plaut-Vincent, angina estreptocócica, angina monocítica e agranulocitose<sup>1,2,9</sup>.

A angina de Plaut-Vincent é do tipo necrótico, geralmente unilateral. A angina estreptocócica é a mais comumente confundida, de início súbito, inesperado com febre elevada. No entanto, o processo se circunscreve às amígdalas, é lacunar e purulento. A angina monocítica é forma anginosa da mononucleose infecciosa, geralmente com adenopatia satélite. Apresenta início abrupto, febre alta e irregular, estado geral comprometido<sup>1,2,9</sup>.

As formas incomuns de difteria são a cutânea, nasal e laríngea. A primeira tem como diagnósticos diferenciais o impetigo, eczema, ectima e úlceras. A segunda a rinite estreptocócica, rinite sífilítica e corpo estranho nasal e a terceira o crupe viral, a epiglote aguda, a laringite estridulosa e a inalação de corpo estranho<sup>1,2</sup>.

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

É muito importante o diagnóstico clínico precoce, pois podem ocorrer seqüências se for retardada a administração da terapia específica<sup>1-3,5</sup>.

Assim para confirmação diagnóstica é necessário cultura em meios adequados (crescimento em soro de Löeffler ou Pai coagulado com posterior transferência para Agar-sangue telurito de potássio como meio mais seletivo), isolamento do bacilo e determinação da sua virulência<sup>2,5,6</sup>. A bacterioscopia não tem valor no diagnóstico da difteria, devido à baixa especificidade do método<sup>1,2,6,9</sup>. Há ainda o teste de Elek, o qual consiste de uma reação de imunoprecipitação para identificação da toxina no soro do paciente através de anticorpos exógenos específicos para a toxina<sup>10</sup>.

## TRATAMENTO

A medida terapêutica na difteria é a administração do soro antidiftérico (SAD), que deve ser feito em unidade hospitalar. A finalidade é inativar a toxina circulante o mais rapidamente possível e possibilitar a circulação de anticorpos, em quantidade suficiente para neutralizar a toxina produzida pelos bacilos<sup>1,2,5,6,9</sup>.

A origem do soro antidiftérico é heteróloga (soro heterólogo de cavalo), sua administração pode causar reações alérgicas, por isso faz-se necessária a realização de provas de sensibilidade antes do seu emprego<sup>1,2,9</sup>.

A antibioticoterapia deve ser considerada como medida auxiliar da terapia específica, objetivando interromper a produção de exotoxina pela destruição dos bacilos diftéricos e sua disseminação. Pode-se utilizar eritromicina, penicilina G cristalina ou procaína com a mesma eficácia, por um período de 14 dias<sup>1,2,9</sup>.

## PROFILAXIA

A vacinação com o toxoide diftérico é a medida de controle mais importante da difteria. O emprego sistemático desta vacina, com altas coberturas vacinais ao longo do tempo, além de diminuir a incidência de casos clínicos determina importante redução do número de portadores, induzindo a chamada "imunidade coletiva"<sup>9,2,3,7</sup>.

Considera-se adequadamente vacinado quem recebeu na infância, três doses de vacina DTP (difteria, tétano e coqueluche) ou DTP associada à Hib (*Haemophilus influenzae*) ou DT (dupla infantil). Atualmente existe opção de se fazer DTPa (tríplice acelular) no mesmo esquema da DTP.

As crianças com sete anos ou mais, adultos e idosos não vacinados ou sem comprovação de vacinação prévia devem receber três doses da vacina dT (dupla adulto), com intervalo de pelo menos 30 dias entre as doses (intervalo ideal de dois meses)<sup>2,3</sup>.

Se comprovado esquema de vacinação incompleto, aplicar as doses necessárias para completar o esquema vacinal preconizado.

Vacinação de bloqueio deve ser iniciada após a ocorrência de um ou mais casos de difteria, com vacinação de todos os contatos não imunizados, inadequadamente vacinados ou com estado vacinal desconhecidos. Nos comunicantes, adultos ou crianças, que receberam há mais de cinco anos o esquema básico ou dose(s) de reforço, deverá ser administrada uma dose de reforço de DTP (em crianças menores de 7 anos) ou de dT (em crianças com 7 anos ou mais e adultos)<sup>1-3</sup>.



## DISCUSSÃO

A difteria é uma doença infecciosa de importância nos países em desenvolvimento, sendo rara quando coberturas vacinais homogêneas são obtidas em mais de 80% da população<sup>1,2</sup>.

O diagnóstico diferencial engloba angina de Plaut-Vicent, angina estreptocócica e angina monocítica<sup>1,2,5</sup>. A primeira é do tipo necrótico, geralmente unilateral. A segunda é a mais comumente confundida com a difteria, início súbito, com febre elevada, entretanto o processo se circunscreve às amígdalas, é lacunar e purulento<sup>2,5</sup>.

A forma anginosa da mononucleose infecciosa (angina monocítica), geralmente apresenta início abrupto, febre alta e irregular, estado geral comprometido e adenopatia satélite. O tipo de placa é mais esbranquiçado e não acomete a úvula frequentemente<sup>1,2,9</sup>. Fatores associados à imunossupressão primária (imunodeficiência celular ou humoral, doenças reumatológicas, doenças metabólicas) ou secundária (vírus da imunodeficiência humana, câncer, uso de corticosteroides ou imunossupressores, etc.), como o caso de DM 1 apresentado neste caso, são condições predisponentes. Na década de 1980, foram descritos casos na literatura mesmo em pacientes pediátricos vacinados<sup>4</sup>. No Brasil, de acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN houve confirmação em todo o país de cinco casos no ano de 2007, sete casos no ano de 2008 e quatro casos no ano de 2009<sup>11</sup>.

Comumente a doença acomete crianças abaixo de 10 anos de idade<sup>4</sup>, alguns estudos já demonstraram casos em adultos<sup>3,6</sup>.

Os cuidados tomados com os contatos íntimos do caso incluíram a conferência da situação vacinal e fornecimento de antibioticoterapia. Houve complementação do esquema vacinal se classificado como parcialmente imunizado ou não imunizado. Administrou-se eritromicina oral quando observados sintomas como: dor de garganta, febre, odinofagia, linfonodomegalia, mialgia ou prostração<sup>2,3</sup>.

É mais frequente a ocorrência da doença em áreas com baixas condições socioeconômicas e sanitárias. Comumente, estas áreas apresentam baixa cobertura vacinal, o que não justificaria o caso apresentado, pois o calendário vacinal estava completo apesar de não haver comprovação de viragem sorológica<sup>1-3,5</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Veronesi R, (editor). Tratado de infectologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 823-35.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. p.816.
3. Chickenpox, diphtheria and Brazilian rickettsial disease: epidemiology of the state of São Paulo. Rev Saude Pública 2003;37(6):817-20.
4. Schvartsman C, Penna HAO, Marques HHS, et al. A Propósito de um caso de difteria. *Pediatrics* 1983;5(4):256-62.
5. de Benoist AC, White JM, Efstratiou A, et al. Imported cutaneous diphtheria, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2004;10(3):511-3
6. Efstratiou A, Maple PA. WHO manual for the laboratory diagnosis of diphtheria. Geneva: World Health Organization; 1994.
7. Galazka J, Stypułkowska-Misiurewicz H. National Institute of Hygiene, Warsaw, Poland. Why do adults contract diphtheria? *Euro Surveill* 1997;2(8):60-3.
8. Pappenheimer AM Jr, Murphy JR. Studies on the molecular epidemiology of diphtheria. *Lancet* 1983;22(8356):923-6.
9. Goldman L, Bennet JC. Cecil textbook of Medicine. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Company; 2000. p. 2308.
10. Schubert JH, Bickham ST, Wiggins GL. Tissue culture method for toxigenicity testing of *Corynebacterium diphtheriae*. *Appl Microbiol* 1968;16(11):1748-52.
11. <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinanet/difteria/bases/difteribrnet.def> Acesso em 25/07/2010.