

Fundada em 1989

Presidente

Antonio Carlos Lopes

Vice-Presidente

César Alfredo  
Pusch Kubiak

Secretário

Mário da Costa  
Cardoso Filho

1º Tesoureiro

Zied Rasslan

Diretores

Assuntos Internacionais

Flávio José Momburu Job

Proteção ao Paciente

Luiz José de Souza

Marketing e Publicidade

Maria de Fátima  
Guimarães Couceiro

Sociedade Brasileira  
de Clínica Médica

Rua Botucatu, 572 - Conj. 112

04023-061 - São Paulo, SP

Fone: (11)5572-4285

Fax: (11)5572-2968

E-mail: sbcm@sbcm.org.br

Indexada na  
Base de Dados

LILACS

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

A RBCM não assume  
qualquer responsabilidade  
pelas opiniões emitidas  
nos artigos

## Sumário

### ARTIGOS ORIGINAIS

5

#### **Pneumonia associada à ventilação mecânica: fatores de risco**

*Ventilator-associated pneumonia: risk factors*

Rosemeri Maurici da Silva, Mariana de Oliveira Silvestre, Tamara Liana Zocche, Thiago Mamôru Sakae

11

#### **Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar atendidos em hospital da rede pública no estado do Maranhão**

*Epidemiological profile of patients with extrapulmonary tuberculosis in a public hospital in state of Maranhão*

Andreia Thaisa Pinto Silva, Silvio Gomes Monteiro, Patricia de Maria Silva Figueiredo

15

#### **Análise de componentes da síndrome metabólica e complicações em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 do centro de triagem de diabetes da Universidade Federal de São Paulo**

*Analysis of metabolic syndrome components and complications in patients with diabetes mellitus type 2 from the center of diabetes screening sector, Federal University of São Paulo*

Daniel Pinho Cassiano, Marcelo Finavaro Aniche, Lucia Christina Iochida

20

#### **Perfil clínico de idosos portadores de doença de Chagas atendidos em serviço de referência**

*Clinic profile of chagasic elders followed in a reference service*

Maria Elena Guariento, Camila Motta Carrijo, Eros Antonio de Almeida, Luís Alberto Magna

25

#### **Perfil da terapêutica utilizada em pacientes hipertensos atendidos em hospital público**

*Profile of therapy used in hypertensive patients treated at the public hospital*

Kelly Cristina Borges Tacon, Hugo Campos Oliveira Santos, Luiz Carlos da Cunha, Eduardo Camelo de Castro

30

#### **Peniscopia no rastreamento das lesões induzidas pelo papilomavirus humano**

*Peniscopy in screening lesions induced by human papilloma virus*

José Humberto Belmino Chaves, Thaysa Kelly Barbosa Vieira, Jimycarlison dos Santos Ramos, Antônio Fernando de Sousa Bezerra

36

#### **Prevalência de sintomas depressivos em estudantes de Medicina**

*Prevalence of depressive symptoms in medical students*

Nathália Gaspar Vallilo, Roberto Danzi Júnior, Rafael Gobbo, Neil Ferreira Novo, Carlos von Krakauer Hübner

42

#### **Padrão histológico de biópsias renais em rins nativos**

*Histological pattern of renal biopsies in native kidneys*

Luís Alberto Batista Peres, Ana Flávia Gallas Leivas, Cassiane Hendges, Eliakin Radke, Audria Karine Bigolin Jung, André Campanhã Minikowski, Camila Duzanowski, Fábio Negretti

46

#### **Efeitos do alcoolismo crônico na morfologia renal de ratos Wistar**

*Effects of chronic alcoholism in the renal morphology of Wistar rats*

Adriene Soares de Oliveira, Alessandra Pereira Kersul, João Paulo Prado, Juslene Aparecida Oliveira, Márcia de Oliveira Carvalho Romão, Fábio de Souza Terra, Ana Maria Duarte Dias Costa, José Antônio Dias Garcia, Evelise Aline Soares

### MEDICINA DE URGÊNCIA

50

#### **Corticoterapia no choque séptico e sepse grave**

*Corticotherapy in severe sepsis and septic shock*

Ana Carolina Pinto Moreira de Mello Porto, Ana Claudia Camargo Gianini, Beatriz Sant'Ana da Rocha Salvetti Teixeira, Bruna Mara Guimarães de Paiva, Erika Simplicio Silva, Marina Giorgi Manin, Hélio Penna Guimarães

### ARTIGOS DE REVISÃO

54

#### **Síndrome metabólica: atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese**

*Metabolic syndrome: updated diagnostic criteria and impact of oxidative stress on metabolic syndrome pathogenesis*

Ana Lúcia Anjos Ferreira, Camila Renata Correa, Cristiana Maria Murbach Freire, Priscila Lucélia Moreira, Carolina Bragiola Berchieri-Ronchi, Raissa Amélia Silva Reis, Célia Regina Nogueira

62

#### **Asma e doença cardiovasculares**

*Asthma and cardiovascular diseases*

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Jose Angelo Rizzo, Emanuel S. C. Sarinho

67

#### **Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito**

*Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*

Francisco Hedilberto Feitosa Filho, Danielli Oliveira Costa Lino, Ane Karoline Medina Néri, Rafaela Elizabeth Bays Queiroz, Márcia Sales

74

#### **Condutas no paciente com trauma crânioencefálico**

*Managements in patients with traumatic brain injury*

João Kleber de Almeida Gentile, Hebert Santos Himuro, Salomón Soriano Ordinola Rojas, Viviane Cordeiro Veiga, Luis Enrique Campodonico Amaya, Júlio César de Carvalho

### RELATOS DE CASOS

83

#### **Tratamento fisioterapêutico na síndrome complexa de dor regional tipo I. Relato de caso**

*Physical therapy treatment for regional pain complex syndrome type I. Case report*

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

87

#### **Embolização arterial recorrente: aorta torácica, fonte embolígena pouco frequente. Relato de caso**

*Recurrent arterial embolization: thoracic aortic, embolic source less frequent. Case report*

Nayara Fraccari Pires, Maria Cristina Furian Ferreira

90

#### **Spondilodiscite e endocardite bacteriana. Relato de caso**

*Spondylodiscitis and bacterial endocarditis. Case report*

Ana Cristina Schmidt Dorneles, Marina Ractz Bueno, Tanise Librelotto Ferraz, Mariana Kunrath Tocchetto, Andressa Vargas Martins, Manoela Reimann Agne, Alexandre Hoppe, James Fracasso, Robert Wagner, Marcelo Carneiro

# Pneumonia associada à ventilação mecânica: fatores de risco\*

## Ventilator-associated pneumonia: risk factors

Rosemeri Maurici da Silva<sup>1</sup>, Mariana de Oliveira Silvestre<sup>2</sup>, Tamara Liana Zocche<sup>2</sup>, Thiago Mamôru Sakae<sup>3</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** É importante conhecer os fatores de risco para o desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) em cada unidade de atendimento, visando programar ações preventivas. O objetivo deste estudo foi descrever e analisar características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e fatores de risco em PAVM.

**MÉTODO:** Foi realizado um estudo de *coorte* em indivíduos acima de 18 anos internados em unidade de terapia intensiva (UTI) e submetidos à ventilação mecânica (VM). Foram considerados casos de PAVM aqueles com pelo menos um critério de cada item: temperatura > 38° C ou < 35° C, leucócitos no sangue < 4.000/mm<sup>3</sup> ou > 11.000/mm<sup>3</sup>, aumento da secreção traqueal ou purulência, nova lesão radiológica ou piora de lesão.

**RESULTADOS:** Foram avaliados 59 indivíduos, 72,9% do sexo masculino, média de idade de 56,1 ± 19,9 anos, dos quais 25,4% preencheram critérios para PAVM. Houve efeito protetor do uso prévio de antimicrobianos (p = 0,000; RR 0,207; IC 95% 0,085-0,481). Houve diferença significativa entre a média de leucócitos de indivíduos com e sem PAVM (p = 0,010). Mostraram-se fatores independentes para tempo de internação na UTI, o sexo masculino (p = 0,028), e comorbidade (p = 0,014). Mostraram-se fatores independentes para o óbito a presença de PAVM (p = 0,033), comorbidade (p = 0,023) e traqueostomia (p = 0,002). Mostraram-se fatores independentes para PAVM, a presença de traqueostomia (p = 0,016), e, para ausência de PAVM, uso prévio de antimicrobianos (p = 0,029).

**CONCLUSÃO:** A incidência de PAVM foi de 25,4%. Entre os possíveis fatores de risco somente a traqueostomia foi correlacionada com PAVM. A antibioticoterapia diminuiu risco de PAVM.

**Descritores:** Infecção nosocomial, Pneumonia, Pneumonia associada à ventilação mecânica.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** It's important to know the risk factors for developing ventilator-associated pneumonia (VAP) in each service unit, in order to implement preventive actions. The aim of this study was to describe and analyze the epidemiological, clinical, laboratory, and risk factors of VAP.

**METHOD:** We conducted a cohort study in individuals over 18 years in the intensive care unit (ICU) undergoing mechanical ventilation. Cases of VAP were considered those with at least one criterion for each item: temperature > 38° C or < 35° C, leukocytes in peripheral blood < 4.000/mm<sup>3</sup> or > 11.000/mm<sup>3</sup>, increased or purulent tracheal secretions, new or worsening chest radiographic lesion injury.

**RESULTS:** We studied 59 subjects, 72.9% male, mean age 56.1 years, of which 25.4% met criteria for VAP. There was a protective effect of previous use of antimicrobials (p = 0.000, RR 0.207, 95% CI 0.085 to 0.481). There was a significant difference between the average of leukocytes between subjects with and without VAP (p = 0.010). Were independent factors for length of stay in ICU, male gender (p = 0.028) and comorbidity (0.014). Were independent factors for the outcome death the presence of VAP (p = 0.033), presence of comorbidity (p = 0.023) and tracheostomy (p = 0.002). Were independent factors for the presence of VAP, the presence of tracheostomy (p = 0.016), and absence of VAP, prior antibiotic use (p = 0.029).

**CONCLUSION:** Tracheostomy proved to be an independent factor for the presence of VAP and prior antibiotic use for the absence of VAP. The incidence of VAP was 25.4%.

**Keywords:** Nosocomial infection, Pneumonia, Ventilator-associated pneumonia.

### INTRODUÇÃO

Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é a infecção pulmonar que ocorre 48 a 72 horas após a intubação endotraqueal e instituição de ventilação mecânica invasiva<sup>1,2</sup>. É considerada precoce quando ocorre até o quarto dia de intubação e ventilação e tardia quando ocorre após o quinto dia<sup>2</sup>.

A suspeita clínica da presença de PAVM ocorre em função do aparecimento de um novo infiltrado pulmonar, ou à progres-

1. Doutora em Ciências Pneumológicas; Coordenadora do Programa de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

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

3. Mestre em Saúde Pública, Professor do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil

Apresentado em 20 de outubro de 2010

Aceito para publicação em 02 de fevereiro de 2011

Endereço para correspondência:

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Rosemeri Maurici da Silva

Rodovia Virgílio Várzea, 2236, Residencial Villa Vernazza, Apto. 601-A – Saco Grande II

88032-001 Florianópolis, SC.

Fone: (48) 9982-2796.

E-mail: rosemaurici@hotmail.com

são de um infiltrado prévio na radiografia de tórax, associado à presença de sinais clínicos e alterações laboratoriais, como febre, leucocitose, leucopenia e secreção purulenta<sup>1-4</sup>. A PAVM é uma infecção grave, que ocorre em função de diferentes fatores, podendo variar dependendo da população estudada, do hospital e do tipo de unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>2,5</sup>.

Há alguns fatores de risco específicos que predis põem ao desenvolvimento de PAVM, como o uso prévio de antimicrobianos, antiácidos, bloqueadores de receptores H<sub>2</sub>, necessidade de reintubação, posição supina, uso de cânula nasogástrica, presença de traqueostomia e transporte dentro do hospital<sup>1,2</sup>.

A PAVM ocorre devido à aspiração de secreção da orofaringe, do condensado formado no circuito do respirador, ou do conteúdo gástrico colonizado por bactérias patogênicas<sup>2</sup>.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de PAVM podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis. Os não modificáveis são: idade, escore de gravidade quando da entrada do paciente na UTI e presença de comorbidades<sup>1,2</sup>. Os fatores modificáveis estão relacionados à microbiota da própria UTI, justificando a importância de conhecer os agentes mais frequentes em cada local específico<sup>1,2</sup>. O conhecimento da microbiota local aperfeiçoa a prescrição de antimicrobianos, que deve ser feita logo que houver suspeita de PAVM<sup>1</sup>.

Nas UTI, a PAVM é a infecção mais comum. Existe uma variação de 10% a 50% de pacientes que desenvolvem pneumonia quando intubados, com risco de 1% a 3% por dia de intubação endotraqueal<sup>6</sup>. O risco é maior na primeira semana de ventilação mecânica, sendo 3% ao dia, diminuindo progressivamente com a duração da intubação, para 2% ao dia na segunda semana, e 1% ao dia da terceira semana em diante<sup>2</sup>. A PAVM também parece incidir mais frequentemente em pacientes acometidos pela síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)<sup>2,7</sup>. Essa infecção é responsável por aumento de mortalidade, prolongamento do tempo de internação e, conseqüentemente, aumento de custos<sup>5</sup>. Medidas de profilaxia devem ser orientadas de acordo com a patogênese e dados epidemiológicos locais<sup>6</sup>. Atitudes de ação preventiva envolvem a higienização constante das mãos, manutenção do decúbito elevado do paciente, cuidados na administração da dieta enteral e técnicas adequadas de aspiração e intubação traqueal<sup>6</sup>.

A PAVM representa um desafio diagnóstico e terapêutico em função da ausência de um padrão-ouro para o diagnóstico e do uso inadequado de antimicrobianos<sup>2</sup>.

Há poucos estudos sobre a real epidemiologia da PAVM no Brasil, sendo que os principais dados de literatura são provenientes de países da Europa e da América do Norte<sup>1-3</sup>.

É importante conhecer as características epidemiológicas e os fatores de risco para o desenvolvimento de PAVM em cada unidade de atendimento, visto que ações preventivas específicas podem ser implementadas, bem como protocolos de atendimento envolvendo a doença em questão.

O objetivo deste estudo foi descrever e analisar características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e fatores de risco em PAVM.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Sul de Santa Catarina, sob o código 08.511.4.01. III, realizou-se este estudo de *coorte*, no período de novembro de

2009 a abril de 2010, em indivíduos acima de 18 anos e submetidos à ventilação mecânica, internados na UTI do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) da cidade de Tubarão (SC).

Os participantes do estudo foram cadastrados em ficha de inclusão e avaliados a cada dois dias, desde o primeiro momento em que foram submetidos à VM até o desfecho, acompanhando sua evolução clínica, laboratorial e radiológica. Dados relacionados ao tabagismo que não estivessem no prontuário, foram questionados ao responsável pelo paciente.

Foram excluídos do estudo os indivíduos cujos responsáveis não concordaram em participar através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Foram considerados casos de PAVM aqueles que apresentaram pelo menos um critério de cada item após 48 horas da instituição de VM: temperatura > 38° C ou < 35° C; contagem de leucócitos no sangue periférico < 4.000/mm<sup>3</sup> ou > 11.000/mm<sup>3</sup>; aumento de secreção traqueal ou presença de secreção purulenta, nova lesão radiológica de tórax ou piora da lesão anterior.

Foram coletados dados referentes à idade, sexo, tabagismo, dias de internação hospitalar, motivo da internação hospitalar, dias de UTI, leucometria, temperatura, secreção traqueal, radiografia de tórax, comorbidades, uso atual e prévio de antimicrobianos, hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, transporte dentro do hospital, dias de ventilação, reintubação, tipo de aspiração, alimentação, traqueostomia e realização de cirurgias.

Os dados da pesquisa foram armazenados em um banco de dados e analisados com o auxílio do software SPSS 16.0<sup>®</sup>. Os dados foram sumarizados como percentagem ou média, e a comparação dos fatores de risco presentes em casos e controles foi realizada por meio de testes de significância estatística, aceitando-se como significativos valores de  $p < 0,05$ . Foi calculado o risco relativo para a presença de PAVM e realizada análise multivariada para avaliação de fatores de risco independentes.

## RESULTADOS

Foram avaliados consecutivamente 59 indivíduos, 43 (72,9%) do sexo masculino e 16 (27,1%) do feminino.

A média de idade foi de 56,1 ± 19,9 anos, com mínimo de 18 anos e máximo de 88 anos.

Com relação ao tabagismo, 16 (27,1%) indivíduos eram fumantes, 14 (23,7%) eram ex-fumantes e 29 (49,2%) nunca haviam fumado. Os motivos da internação na UTI estão listados na tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos participantes de acordo com o motivo de internação na unidade de terapia intensiva.

| Motivos das Internações   | N  | %    |
|---------------------------|----|------|
| Traumatismo               | 16 | 27,1 |
| Afecções cardiovasculares | 12 | 20,3 |
| Afecções neurológicas     | 09 | 15,3 |
| Afecções respiratórias    | 09 | 15,3 |
| Afecções gastrintestinais | 04 | 6,8  |
| Pós-operatório            | 04 | 6,8  |
| Neoplasias                | 02 | 3,4  |
| Intoxicação exógena       | 02 | 3,4  |
| Osteomielite              | 01 | 1,7  |
| Total                     | 59 | 100  |

Comorbidades estavam presentes em 42 (71,2%) dos indivíduos e ausentes em 17(28,8%). A distribuição dos participantes segundo o tipo de comorbidade encontra-se demonstrada na tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição dos participantes segundo o tipo de comorbidade.

| Tipos de Comorbidades  | n  | %    |
|--|----|------|
| Afecção cardiovascular   | 15 | 35,7 |
| Diabetes <i>mellitus</i> e afecção cardiovascular                        | 5  | 11,9 |
| Afecção cardiovascular e afecção respiratória                            | 4  | 9,5  |
| Afecção neurológica  | 4  | 9,5  |
| Afecção gastrointestinal   | 3  | 7,1  |
| Diabetes <i>mellitus</i> , afecção cardiovascular e afecção respiratória | 3  | 7,1  |
| Diabetes <i>mellitus</i>   | 2  | 4,8  |
| Afecção renal  | 2  | 4,8  |
| Diabetes <i>mellitus</i> e afecção respiratória                          | 1  | 2,4  |
| Diabetes <i>mellitus</i> , afecção cardiovascular e afecção neurológica  | 1  | 2,4  |
| Afecção respiratória   | 1  | 2,4  |
| Afecção reumatológica  | 1  | 2,4  |
| Total  | 42 | 100  |

Uso prévio de antimicrobianos foi observado em 45 (76,3%) dos participantes, sendo que 14 (23,7%) não fizeram uso prévio desta medicação.

Reintubação foi observada em 11 (18,6%) dos participantes, e em 24 (40,7%) foi realizada traqueostomia.

Dos participantes do estudo, 28 (47,5%) sofreram intervenções cirúrgicas durante a internação na UTI, sendo 8 (28,6%) cirurgias cardíacas, 7 (25%) do aparelho gastrointestinal, 6 (21,4%) neurológicas e 5 (17,9%) ortopédicas.

A aspiração foi do tipo aberta em 46 (78%) dos casos, fechada em 4 (6,8%), e em 9 (15,3%) casos não foi possível classificar o tipo de aspiração em aberta ou fechada exclusivamente.

Quanto ao tipo de alimentação, 49 (83,1%) a receberam através de sonda gástrica, 8 (13,6%) através de sonda jejunal, 1 (1,7%) recebeu alimentação parenteral e 1 (1,7%) não recebeu alimentação por sonda ou parenteral.

A média de dias de internação na UTI foi de 20,4 ± 19,8 dias, de dias prévios à internação na UTI foi de 8 ± 32,4 e de dias de internação total foi de 28,4 ± 36. O número médio de dias de VM foi de 18,3 ± 19,5.

Quanto ao desfecho, 30 (50,8%) pacientes evoluíram para óbito, e 29 (49,2%) receberam alta da UTI.

A distribuição dos achados laboratoriais encontra-se na tabela 3. Dos indivíduos estudados, 15 (25,4%) preencheram critérios diagnósticos para PAVM e 44 (74,6%) não preencheram.

Quanto aos critérios diagnósticos de PAVM, houve diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos portadores de PAVM e os não portadores, para os critérios: leucometria, secreção e alteração radiológica. Não houve diferença estatisticamente significativa para o critério temperatura como demonstrado na tabela 4, onde estão distribuídos os participantes segundo os critérios diagnósticos e a presença ou a ausência de PAVM.

Não houve associação entre sexo, idade maior ou menor que 65 anos, tabagismo, presença de comorbidade, reintubação, tipo de aspiração, tipo de alimentação, traqueostomia, realização de ci-

Tabela 3 – Distribuição dos dados laboratoriais.

| Achados Laboratoriais                   | Mínimo | Máximo | Média    | DP      |
|---|--------|--------|----------|---------|
| Hemoglobina (g/dL)                      | 5      | 16,9   | 10,8     | 2,6     |
| Hematócrito (%)                         | 14     | 57,5   | 33,4     | 8,7     |
| Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )           | 4800   | 350000 | 167764,4 | 79172,1 |
| Bastões (/mm <sup>3</sup> )             | 0      | 21200  | 1411,8   | 2915    |
| Segmentados (/mm <sup>3</sup> )         | 2332   | 23489  | 9393,8   | 4760,8  |
| Eosinófilos (/mm <sup>3</sup> )         | 0      | 3234   | 190,9    | 456,1   |
| Linfócitos (/mm <sup>3</sup> )          | 316    | 5000   | 1304,3   | 840,8   |
| Monócitos (/mm <sup>3</sup> )           | 79     | 1428   | 441,3    | 317,4   |
| Leucócitos totais (/mm <sup>3</sup> )   | 3200   | 28700  | 12889,8  | 5545,4  |
| Uréia (mg/dL)                           | 14     | 240    | 76,4     | 51,7    |
| Creatinina (mg/dL)                      | 0,6    | 6,6    | 1,6      | 1       |
| Sódio (mol/L)                           | 122    | 153    | 140,4    | 5,7     |
| Potássio (mEq/L)                        | 2,6    | 6,9    | 4,1      | 0,8     |
| Lactato (mmol/L)                        | 10,9   | 74,1   | 27,7     | 11,6    |
| Lactato no diagnóstico da PAVM (mmol/L) | 14,1   | 52,8   | 27,3     | 11,2    |

PAVM = pneumonia associada à ventilação mecânica

Tabela 4 – Distribuição dos participantes segundo os critérios diagnósticos e a presença ou ausência de PAVM.

| Critérios Diagnósticos | PAVM        |             | Total    |
|------------------------|-------------|-------------|----------|
|                        | Sim<br>n(%) | Não<br>n(%) |          |
| Temperatura*           |             |             |          |
| Febre                  | 12(80)      | 17(38,6)    | 29(49,1) |
| Hipotermia             | 3(20)       | 1(2,3)      | 4(6,8)   |
| Sem alteração          | -           | 26(59,1)    | 26(44,1) |
| Leucometria#           |             |             |          |
| Leucocitose            | 14(93,3)    | 6(13,6)     | 20(33,9) |
| Leucopenia             | 1(6,7)      | -           | 1(1,7)   |
| Sem Alteração          | -           | 38(86,4)    | 38(64,4) |
| Secreção#              |             |             |          |
| Aumento                | 4(26,7)     | 1(2,3)      | 5(8,5)   |
| Purulência             | 11(73,3)    | 33(75)      | 44(74,6) |
| Sem secreção           | -           | 10(22,7)    | 10(16,9) |
| Radiografia de tórax#  |             |             |          |
| Piora de lesão prévia  | 5(33,3)     | 5(11,4)     | 10(16,9) |
| Nova lesão             | 10(66,7)    | 16(36,4)    | 26(44,1) |
| Sem lesão              | -           | 23(52,3)    | 23(39)   |

\*p > 0,05 # p < 0,05

PAVM = pneumonia associada à ventilação mecânica

rurgia e a presença de pneumonia.

Houve um efeito protetor do uso prévio de antimicrobianos para a ocorrência de PAVM (p = 0,000; RR 0,207; IC95% 0,089 – 0,481).

Houve diferença estatisticamente significativa entre a média de leucócitos totais entre os pacientes com PAVM (16.040/mm<sup>3</sup>) e sem PAVM (11.815,9/mm<sup>3</sup>) (p = 0,010). Os demais achados laboratoriais não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Na análise de regressão de COX, mostraram-se como fatores in-

dependentes para tempo de internação na UTI o sexo masculino ( $p = 0,028$ ), e a presença de comorbidade (0,014).

Na análise de regressão de COX mostraram-se como fatores independentes para o desfecho óbito a presença de PAVM ( $p = 0,033$ ), a presença de comorbidade ( $p = 0,023$ ) e a realização de traqueostomia ( $p = 0,002$ ). Mostraram-se como fatores independentes para a presença de PAVM, a presença de traqueostomia ( $p = 0,016$ ), e para ausência de PAVM o uso prévio de antimicrobianos ( $p = 0,029$ ). O tempo médio de aparecimento de PAVM foi de 5,4 dias após a intubação.

## DISCUSSÃO

De acordo com o último relatório do *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS) do *Center of Disease Control and Prevention* (CDC)<sup>8</sup>, a pneumonia associada à VM representa a causa mais comum de infecção hospitalar em UTI e a segunda infecção nosocomial mais frequente, chegando a 28,9% de acordo com estudo multicêntrico brasileiro<sup>9</sup>. Em um estudo canadense multicêntrico e aleatório<sup>10</sup>, essas taxas chegaram a 24,7%. Um estudo realizado no Rio de Janeiro<sup>11</sup> mostrou índices de 16,79%. No presente estudo, observou-se o desenvolvimento dessa infecção em 25,4% dos 59 pacientes submetidos à VM.

Ainda há muita divergência quanto aos critérios mais adequados para o diagnóstico da PAVM, dificultando uma correta prescrição de antimicrobianos, assim como a prevenção desse evento. Estudo espanhol<sup>12</sup> avaliou a acurácia dos critérios diagnósticos clínicos, laboratoriais e radiológicos de PAVM e concluiu que com relação à radiografia de tórax a sensibilidade foi alta (92%), porém a especificidade foi baixa (33%). A leucocitose, presença de secreção purulenta e febre obtiveram baixa acurácia, onde as taxas de sensibilidade ficaram entre 46% a 77% e especificidade entre 42% e 58%. Esse estudo concluiu que os parâmetros clínicos para diagnosticar PAVM (alteração radiológica + 2 ou 3 parâmetros clínicos – leucocitose, secreção purulenta ou febre) têm boa acurácia, e ainda são os principais critérios para diagnosticar a infecção, comparando-se com análise histopatológica de biópsia pulmonar logo após a morte em 25 pacientes. O NNIS<sup>9</sup> comparou esses critérios clínicos com análise da cultura de lavados broncoalveolares, chegando a uma sensibilidade de 84% e especificidade de 69%. Mais recentemente, o *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) foi proposto, sendo baseado em seis variáveis (febre, leucocitose, aspirado traqueal, oxigenação, infiltrado radiológico e culturas do aspirado traqueal com Gram)<sup>13</sup>. Obteve-se alta sensibilidade e especificidade de 100%, porém, esse estudo comparou essas seis variáveis com o resultado do lavado broncoalveolar, que não é considerado padrão-ouro para diagnosticar PAVM.

Nos pacientes avaliados no presente estudo, a maioria (72,9%) pertencia ao sexo masculino, com média de idade de  $56,1 \pm 19,9$  anos. Em estudo realizado na Turquia<sup>14</sup>, o predomínio também foi do sexo masculino (63%), com média de idade de  $51,50 \pm 16,87$  anos. Em estudo realizado em Uberlândia<sup>15</sup>, observou-se também o predomínio do sexo masculino (61,7%). Ao contrário do que se encontrou no presente estudo, uma pesquisa realizada no Rio de Janeiro<sup>11</sup> mostrou predomínio do sexo feminino (61%), com média de idade de 79 anos. Em um estudo americano sobre a epidemiologia da sepse grave<sup>16</sup>, evidenciou-se que a

idade avançada dos pacientes é um fator independente e importante para mortalidade em portadores de infecção grave. Além disso, idosos também apresentam maior período de intubação, mais dias de internação, maiores taxas de colonização e incidência de bactérias mais resistentes

No presente estudo, verificou-se que 27,1% dos pacientes que desenvolveram PAVM eram tabagistas, 23,7% eram ex-fumantes e aproximadamente 49% nunca haviam fumado, de acordo com informações de familiares dos pacientes. Em estudo realizado em Londrina<sup>17</sup>, observou-se que dos pacientes que desenvolveram PAVM, 9,4% eram tabagistas e 19,5% não eram tabagistas, discordando dos dados encontrados na atual pesquisa. Por esse item ter sido coletado dos responsáveis pelo paciente, pode ter ocorrido um viés de informação.

Entre as comorbidades encontradas neste estudo, as afecções cardiovasculares foram as mais comuns (57,1%), discordando da literatura encontrada. Em estudo realizado em uma UTI do Rio de Janeiro<sup>6</sup>, as comorbidades mais comuns nos pacientes que desenvolveram PAVM foram as doenças respiratórias, como DPOC (14,4%). Em um estudo prospectivo, Pawar e col.<sup>18</sup> apontaram a DPOC como significativo indicador para o desenvolvimento de PAVM. Outro estudo, realizado no Chile<sup>19</sup>, mostrou o predomínio das afecções neurológicas (34%). Vilela e col.<sup>15</sup> observaram o predomínio do diabetes *mellitus* como comorbidade nos pacientes com PAVM (11,7%). De acordo com o Ministério da Saúde, as doenças cardiovasculares são responsáveis por grande parcela das taxas de mortalidade no Brasil, tendo sido responsáveis por 32% das mortes em 2002. Essas taxas tendem a aumentar nos próximos anos, pela persistência dos hábitos inadequados de alimentação e sedentarismo<sup>20</sup>.

De acordo com estudo realizado na UTI de um hospital no Ceará<sup>21</sup>, o uso prévio de antimicrobianos é frequentemente citado como uma das maiores limitações na acurácia do diagnóstico para PAVM, uma vez que pode elevar o número de diagnósticos falsos negativos. Recente metanálise<sup>22</sup> realizada pela Escola de Medicina de Nova Iorque mostrou que o uso prévio de antimicrobianos interfere na acurácia dos métodos diagnósticos, porém não nos pacientes em uso por outras causas no momento da suspeita clínica. Esse mesmo artigo descreve que o uso empírico de antimicrobianos está aumentando significativamente a resistência dos patógenos nas UTI. Num estudo realizado no Hospital das Clínicas da FMUSP<sup>23</sup>, foi descrito que o uso prévio de antimicrobianos em pacientes com suspeita clínica de PAVM não interferiu na sensibilidade do lavado broncoalveolar realizado nesses pacientes, e que esse tipo de exame pode ser utilizado para corrigir o tipo de antimicrobiano a ser utilizado. Em um estudo parisiense<sup>24</sup> sobre PAVM causada por agentes resistentes a antimicrobianos, foram identificadas, por meio de regressão logística, três variáveis associadas com maiores probabilidades de desenvolvimento de PAVM por micro-organismos multirresistentes: uso prévio de antibiótico, uso prévio de antibiótico de largo espectro e número de dias de ventilação. No presente estudo observou-se que a utilização prévia de antibiótico foi fator protetor para o desenvolvimento de PAVM ( $p = 0,000$ ; RR 0,207; IC95% 0,089 – 0,481).

Neste estudo, 18,6% dos pacientes foram reintubados durante a internação. Dados semelhantes foram encontrados por Guimarães e col.<sup>6</sup>, onde 13% dos pacientes incluídos no estudo foram

reintubados. De acordo com um estudo realizado em Boston<sup>25</sup>, a extubação precoce com necessidade de reintubação também está relacionada ao aumento de incidência de PAVM e mortalidade, devendo ser evitada sempre que possível.

Foi realizada traqueostomia em 40,7% dos pacientes avaliados. Na análise de regressão de COX, a traqueostomia mostrou-se um fator independente para o desfecho óbito em pacientes que desenvolveram PAVM. Em estudo paulista<sup>26</sup>, comparativo entre traqueostomia precoce e tardia em pacientes submetidos à ventilação mecânica, metade (50%) necessitou de traqueostomia. Nesse mesmo estudo foi observado que a incidência de PAVM em pacientes com traqueostomia foi de 50%, devido ao maior tempo de internação na UTI, ambiente propício para contrair novas infecções.

O acúmulo de secreção traqueal é comum nos pacientes sob VM devido à perda do reflexo da tosse, alteração mucociliar e pelo próprio aumento de secreção. A aspiração traqueal é um procedimento invasivo, podendo ocasionar várias complicações como tosse, broncoespasmo e lesões à mucosa<sup>27</sup>. No presente estudo, 78% dos pacientes receberam aspiração do tipo aberta e 6,8% foram submetidos à aspiração fechada. Os sistemas de aspiração aberto ou fechado são igualmente eficazes na remoção da secreção. A vantagem do sistema fechado é que ele é realizado sem ser necessária a desconexão com o respirador. Em metanálise sobre o assunto realizado na Grã-Bretanha<sup>28</sup> observou-se que não houve diferença entre a aspiração aberta ou fechada em relação à incidência de PAVM, mortalidade ou maior tempo de internação na UTI.

Dos pacientes estudados, 25% sofreram algum tipo de intervenção cirúrgica cardíaca. Estudo americano<sup>29</sup> sobre infecções nosocomiais após cirurgia cardíaca mostrou que 21,7% dos pacientes desenvolveram pelo menos uma infecção nosocomial, e observou quatro fatores de risco para desenvolver essa infecção: duração da VM, uso empírico de antibiótico no pós-operatório, duração da cateterização urinária e sexo feminino. Nesse estudo, a PAVM foi a infecção mais comum nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, surgindo cinco dias após o término da cirurgia.

A terapia nutricional dos pacientes estudados foi realizada através da sondagem gástrica (83,1%), sonda jejunal (13,6%) e 1,7% por via parenteral. O estômago também serve como reservatório de micro-organismos que podem causar pneumonia nosocomial. A sondagem gástrica é realizada também por outros motivos além da nutrição, como por exemplo, prevenir a distensão abdominal e evitar vômitos.

Em média, os pacientes ficaram internados na UTI 20,4 ± 19,8 dias. Em estudo realizado no Rio de Janeiro<sup>6</sup>, foi observada uma mediana de 13 dias (7 a 20 dias). Já em um estudo canadense<sup>30</sup>, os pacientes ficaram em média 23,3 ± 14,9 dias. Em uma *coorte* realizada na Santa Casa de Londrina<sup>17</sup>, foi verificado que os pacientes ficavam internados na UTI em média 6 ± 5,9 dias.

Em relação à quantidade de dias que os pacientes ficaram sob VM, verificou-se que a média foi de 18,3 ± 19,5 dias. Resultado semelhante também foi observado em Londrina<sup>17</sup>, com média de 17,17 dias. Em um estudo realizado em Fortaleza<sup>21</sup>, constatou-se que os pacientes ficaram em média 19 ± 17,39 dias sob VM.

Quanto ao desfecho, 50,8% dos pacientes evoluíram para óbito. Para essa evolução, observaram-se como fatores independentes a presença de PAVM, de comorbidade e a realização de traqueos-

tomia. Em um estudo realizado no Rio Grande do Sul<sup>31</sup>, 61,3% dos pacientes com PAVM causada por micro-organismo multirresistente evoluíram para óbito, e 25% que apresentavam PAVM causada por microorganismo sensível também apresentaram o mesmo desfecho. Alp e col.<sup>14</sup>, concluíram que os pacientes submetidos à VM apresentam maiores índices de mortalidade, com índice bruto de 65% e índice atribuído de 52,6%.

Quanto aos critérios para diagnosticar a PAVM, apenas o critério temperatura não apresentou diferença entre casos e controles. Deve-se questionar a maneira de aferição da temperatura, e o uso incorreto de antibióticos e antitérmicos, pois podem ter afetado os resultados quanto a esse item.

O tempo médio de aparecimento de PAVM no presente estudo foi de 5,4 dias pós a intubação. Em um estudo canadense<sup>30</sup>, concluiu-se que até o quinto dia de VM o risco de desenvolver pneumonia aumenta 3,3% ao dia. Após isso, o risco começa a diminuir, chegando a 1,3% no 15º dia de VM. Isso reflete o maior risco de desenvolver PAVM até o 5º dia, sendo causada principalmente por microorganismos comuns no trato respiratório e orofaringe.

Em conclusão, a traqueostomia mostrou-se fator independente para a presença de PAVM e uso prévio de antimicrobianos para a ausência de PAVM. A incidência de PAVM foi 25,4%.

## REFERÊNCIAS

1. Carvalho CRR. Pneumonia associada à ventilação mecânica. *J Bras Pneumol* 2006;32(4):xx-xxii.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia: Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica – 2007. *J Bras Pneumol* 2007;33(Suppl 1):S1-30.
3. Rocha L de A, Vilela CA, Cezário RC, et al. Ventilator-associated pneumonia in an adult clinical-surgical intensive care unit of a Brazilian university hospital: incidence, risk factors, etiology, and antibiotic resistance. *Bras J Infect Dis* 2008;12(1):80-5.
4. Mohovic T, Figueiredo LFP. Estratégia para a suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50(2):120.
5. Carmo Neto E, Souza PC, Azevedo F, et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: análise de fatores epidemiológicos na confecção de estratégias de profilaxia terapêutica. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006;18(4):344-50.
6. Guimarães MM, Rocco JR. Prevalence of ventilator-associated pneumonia in a university hospital and prognosis for the patients affected. *J Bras Pneumol* 2006;32(4):339-46.
7. Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care* 2005;50(6):714-24.
8. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report: data summary from January 1990-May 1999, issue June 1999. *Am J Infect Control* 1999;27(6):520-32.
9. Prade SS, Oliveira ST, Rodriguez R, et al. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. *Rev Cont Inf Hosp* 1995;2(1):11-25.
10. Fartoukh M, Maitre B, Honoré S, et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(2):173-9.
11. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1249-56.

12. Rodrigues PM, Carmo Neto E, Santos LR, et al. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and impact in the clinical evolution of ICU patients. *J Bras Pneumol* 2009;35(11):1084-91.
13. Fabregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999;54(10):867-73.
14. Alp E, Güven M, Yildiz O, et al. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:17-24.
15. Vilela CA, Rocha LA, Cesario R, et al. Estudo caso x controle de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) em unidade de terapia intensiva (UTI) de adultos de um hospital universitário brasileiro (tese). Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2005.
16. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303-10.
17. Carrilho CMDM, Grion CMC, Carvalho LM, et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica em Unidade de Terapia Intensiva cirúrgica. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006;29(1):38-45.
18. Pawar M, Mehta Y, Khurana P, et al. Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, outcome, and microbiology. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17(1):22-8.
19. Ruiz M, Guerrero J, Romero C. Etiología de la neumonía asociada a ventilación mecánica em um hospital clínico: asociación com comorbilidade, uso prévio de antimicrobianos y mortalidade. *Rev Chil Infect* 2007;24(2):131-6.
20. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Manual técnico de promoção de saúde e prevenção de riscos e doenças na saúde suplementar. 2ª ed. Rio de Janeiro: ANS; 2007. p. 168.
21. Carvalho MVCF, Winkeler GFP, Costa FAM, et al. Concordância entre o aspirado traqueal e o lavado broncoalveolar no diagnóstico das pneumonias associadas à ventilação mecânica. *J Bras Pneumol* 2004;30(1):26-38.
22. Ost DE, Hall CS, Joseph G, et al. Decision analysis of antibiotic and diagnostic strategies in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(9):1060-7.
23. Pereira Gomes JC, Pedreira Jr WL Jr, Araújo EM, et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000;118(6):1739-46.
24. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):531-9.
25. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997;112(1):186-92.
26. Aranha SC, Mataloun SE, Mook M, et al. Estudo comparativo entre traqueostomia precoce e tardia em pacientes sob ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007;19(4):444-9.
27. Guglielminotti J, Alzieu M, Maury E, et al. Bedside detection of retained tracheobronchial secretions in patients receiving mechanical ventilation: is it time for tracheal suctioning? *Chest* 2000;118(4):1095-9.
28. Siempos II, Vardakas KZ, Falagas ME. Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator associated pneumonia. *Br J Anaesth* 2008;100(3):299-306.
29. Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J, et al. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest* 1997;112(3):666-75.
30. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129(6):433-40.
31. Teixeira PJZ, Hertz FT, Cruz DB, et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. *J Bras Pneumol* 2004;30(6):540-8.

# Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar atendidos em hospital da rede pública no estado do Maranhão\*

*Epidemiological profile of patients with extrapulmonary tuberculosis in a public hospital in state of Maranhão*

Andreia Thaisa Pinto Silva<sup>1</sup>, Silvio Gomes Monteiro<sup>2</sup>, Patricia de Maria Silva Figueiredo<sup>2</sup>

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

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Embora conhecida desde a antiguidade, a tuberculose (TB) continua preocupando as autoridades sanitárias até os dias de hoje. O presente estudo teve como objetivo descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes diagnosticados com tuberculose extrapulmonar (TBEP) atendidos em hospital da rede pública de saúde no estado do Maranhão.

**MÉTODOS:** Trata-se de uma análise descritiva, com abordagem quantitativa. Foram analisados 133 prontuários de pacientes portadores de TBEP que receberam atendimento na unidade hospitalar referida no período de abril de 2007 a abril de 2009.

**RESULTADOS:** Verificou-se predomínio do sexo masculino (61,4%), adultos jovens (51,8%) e com relação aos aspectos clínicos, apenas 14,3% dos pacientes apresentaram TBEP. A baciloscopia foi realizada em 86% dos pacientes; e destes apenas 9% apresentaram resultado positivo. A cultura foi empregada em 8,3%. Quanto à evolução 58,6% obtiveram cura, três foram a óbito (2,2%) e houve apenas três casos de abandono (2,2%) do Programa de Controle de Tuberculose (PCT) do Município.

**CONCLUSÃO:** Este estudo possibilitou conhecer características da TBEP na população estudada, além de avaliar, indiretamente, o serviço de saúde dirigido ao controle da doença.

**Descritores:** Perfil epidemiológico, Saúde pública, Tuberculose extrapulmonar.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Although it is widely known since very ancient times, tuberculosis (TB) continues to preoccupy medical authorities nowadays. This study describes the clinical and epidemiological profile of extrapulmonary tuberculosis (ETB) cases assisted in a TB specialty public hospital located in São Luís, MA.

**METHOD:** A descriptive analysis with a quantitative approach was made in order to support this study; 133 medical reports were analyzed and data from individual tuberculosis investigation files and tuberculosis case registries were compiled, within the time span between April/2007 and April/2009.

**RESULTS:** Disease occurred predominantly in males (61.4%), and in young adults (51.8%). As for the clinical presentation, only 14.3% of the total patients were diagnosed with extrapulmonary tuberculosis. Bacilloscopy was performed in 86% of these patients, within which only 9% had a positive result. Culture was performed in only 8.3% of patients. Among the patients treated by the Municipal Tuberculosis Control Program (PCT), 58.6% were cured; 2.2% died and 2.2% (3 cases) abandoned treatment.

**CONCLUSION:** This investigation permits an improved understanding of extrapulmonary tuberculosis characteristics in this particular setting and enables an indirect evaluation of the public healthcare system treatment of this disease.

**Keywords:** Epidemiological profile, Extrapulmonary tuberculosis, Public health.

## INTRODUÇÃO

O *Mycobacterium tuberculosis* é o agente infeccioso que mais causa mortalidade no mundo. Estima-se que um terço da população mundial (cerca de 2 bilhões de pessoas) está infectado pelo bacilo da tuberculose e, a cada ano 54 milhões de pessoas se infectam, 6,8 milhões desenvolvem a doença e 3 milhões evoluem para o óbito<sup>1</sup>. O Brasil ocupa o 14º lugar entre os 23 países responsáveis por 80% do total de casos mundiais de tuberculose. O Ministério da Saúde (MS) estima que cerca de 50 milhões estejam infectados e que há 111.000 casos novos ao ano<sup>2</sup>.

De acordo com o MS, os estados com maior taxa de incidência de tuberculose (TB) no Brasil por 100.000 habitan-

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

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

Apresentado em 11 de agosto 2010

Aceito para publicação em 12 de janeiro de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Patricia de Maria Silva Figueiredo

Av. Josué Montello 01 – Renascença II

65075-120 São Luis, MA.

E-mail: figueiredo.patricia@gmail.com

tes são: Amazonas (74,79%); Pernambuco (53,26%); Rio de Janeiro (32%); Rio Grande do Sul (43,92%) e Mato Grosso (42,42%). Conforme dados obtidos pela Secretaria de Saúde do estado do Maranhão, foram notificados 2.780 casos de tuberculose no ano de 2007<sup>3</sup>. No cenário brasileiro, a TB vem se firmando como uma das principais causas de morbimortalidade, atingindo indistintamente diversas faixas etárias e classes sociais<sup>3,4</sup>.

Apesar de ser mais frequente nos pulmões (tuberculose pulmonar), também atinge outros órgãos através da corrente sanguínea, o que se denomina de tuberculose extrapulmonar (TBEP). A doença pode afetar gânglios, ossos, articulações, fígado, baço, pele e sistema nervoso central<sup>5</sup>.

Os sinais podem ser poucos até que a doença atinja estágios avançados. Febre com picos de até 40 a 41° C, geralmente no período vespertino, dá-se em pacientes nos mais variados estágios e formas de tuberculose. Crepitações localizadas são achados precoces; ronos grosseiros; sinais de consolidação pulmonar raramente são ouvidos. Os sintomas clássicos envolvem tosse, febre e sudorese. Outras queixas comuns abrangem mal-estar, fadiga, perda de peso, dor torácica e dispnéia<sup>6</sup>.

As formas extrapulmonares da tuberculose desenvolvem-se em regiões/órgãos com maior suprimento sanguíneo e, portanto, de oxigênio. São quatro as vias pelas quais as áreas extrapulmonares podem ser acometidas na tuberculose: via linfo-hematogênica: responsável pela maioria das formas extrapulmonares da doença: tuberculose ganglionar, renal, óssea, meningoencefálica, genital feminina; via hematogênica: quando há ruptura de uma lesão diretamente no vaso, podendo ocasionar formas disseminadas agudas da doença; por contiguidade: responsável pelas formas pleural, pericárdica e peritoneal, e algumas formas de tuberculose cutânea; e intracanalicular - comprometimento de diferentes locais do pulmão; trato urinário inferior e sistema genital masculino, a partir do rim; endométrio e peritônio, a partir das trompas<sup>7</sup>.

As principais formas de tuberculose extrapulmonar incluem: pleural, peritoneal pericárdica, ganglionar, laríngea, geniturinária, suprarrenal, óssea, meníngea, intestinal, oftálmica e cutânea<sup>8</sup>.

O diagnóstico das formas de TBEP apresenta um grau maior de complexidade do que o da TB. Isto pode decorrer da dificuldade de acesso às áreas acometidas e/ou porque as lesões sejam paucibacilares. Muitas vezes o diagnóstico é feito por exclusão de outras doenças e utilizando-se o critério de reação do PPD (Derivado Purificado de Proteína), o que implica alto risco de erro diagnóstico, em razão de a prevalência de infecção tuberculosa ser alta. Atualmente, novas modalidades diagnósticas têm sido utilizadas na tuberculose, destacando-se a utilização do ensaio imunoenzimático (ELISA), diagnosticando a meningite tuberculosa; a dosagem da adenosina deaminase (ADA) e a reação em cadeia da polimerase (PCR), que podem ser úteis em certas formas extrapulmonares da doença<sup>9</sup>. Dentro do panorama atual, as formas de TBEP, embora não representem fatores de risco no que diz respeito à transmissão da doença, ganham cada vez mais importância em virtude do aumento da sua incidência, fato este estritamente ligado à epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>3,8</sup>.

Normalmente a TB está intimamente associada à pobreza, desnutrição, multidão, alojamentos em condições deficientes e cuidados de saúde inadequados<sup>10</sup>.

Diante da magnitude do problema no estado, a abordagem da TBEP, uma doença de difícil diagnóstico, torna-se importante para despertar os profissionais da Enfermagem na detecção da infecção de forma mais precoce, evitando as complicações posteriores e promovendo a cura desses pacientes.

## MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo, de análise descritiva dos casos de TBEP encontrados no Hospital Presidente Vargas em São Luís, MA, hospital de referência no estado no tratamento de TB. Foram analisados 133 prontuários de pacientes portadores de TBEP que receberam atendimento na unidade hospitalar no período de abril de 2007 a abril de 2009. Como instrumento de coleta de dados foi elaborado uma ficha com cinco questões contendo as seguintes variáveis: identificação (nome, idade, sexo e distrito de residência), diagnóstico laboratorial, forma clínica da tuberculose, tratamento e motivo da alta. Tais informações foram obtidas dos prontuários dos pacientes e do livro de registro do programa de tuberculose.

Os dados coletados foram organizados no programa estatístico específico BioEstat 5.0 e analisados posteriormente, demonstrados na forma de tabelas representando os valores relativos e absolutos encontrados na pesquisa.

## RESULTADOS

No total de registros de tuberculose analisados no período (n = 933 casos), apenas 14,3% (n = 133) foram identificados com TBEP. Pela análise da tabela 1, constata-se que, dos casos estudados, 89 (61,4%) eram do sexo masculino. Observou-se que o adulto jovem, na idade produtiva de 21 e 40 anos (51,8%), foi o mais atingido pela TBEP.

Tabela 1 - Características epidemiológicas dos casos atendidos de tuberculose extrapulmonar

| Características        | Frequência dos Casos |      |
|------------------------|----------------------|------|
|                        | N                    | %    |
| Sexo                   |                      |      |
| Masculino              | 82                   | 61,6 |
| Feminino               | 51                   | 38,4 |
| Faixa etária (anos)    |                      |      |
| zero a 10              | 3                    | 2,2  |
| 11 a 20                | 16                   | 12,0 |
| 21 a 30                | 41                   | 30,8 |
| 31 a 40                | 28                   | 21,0 |
| 41 a 50                | 22                   | 16,5 |
| 51 a 60                | 9                    | 6,8  |
| Acima de 61            | 14                   | 10,5 |
| Distrito de residência |                      |      |
| São Luís               | 106                  | 79,6 |
| Interior do estado     | 27                   | 20,4 |
| Total                  | 133                  | 100  |

N = frequência absoluta, % = frequência relativa

A tabela 2 apresenta a distribuição dos casos notificados segundo a forma clínica da tuberculose extrapulmonar. Independentemente da faixa etária analisada, a forma pleural foi predominante em 70 casos (52,6%) seguida da forma ganglionar com 39 casos (29,3%).

Tabela 2 - Distribuição dos casos notificados de tuberculose extrapulmonar segundo a forma clínica

| Formas Clínicas | Frequência dos Casos |      |
|-----------------|----------------------|------|
|                 | N                    | %    |
| Pleural         | 70                   | 52,6 |
| Ganglionar      | 39                   | 29,3 |
| Miliar          | 5                    | 3,7  |
| Osteoarticular  | 4                    | 3,0  |
| Outras          | 15                   | 11,3 |
| Total           | 133                  | 100  |

N = frequência absoluta, % = frequência relativa

A baciloscopia, PPD e cultura, importantes instrumentos diagnósticos para a tuberculose extrapulmonar, foram realizadas em 101 (75,9%), 25 (18,7%) e 17(12,7%), respectivamente, dos 133 casos notificados da doença no período pesquisado (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos casos notificados de tuberculose extrapulmonar segundo o resultado da baciloscopia e cultura

| Diagnósticos   | Frequência dos Casos |      |
|----------------|----------------------|------|
|                | N                    | %    |
| Baciloscopia   |                      |      |
| Positiva       | 12                   | 9,0  |
| Negativa       | 121                  | 91,0 |
| Não realizaram | 32                   | 24,0 |
| Cultura        |                      |      |
| Positiva       | 8                    | 6,0  |
| Negativa       | 9                    | 6,8  |
| Não realizaram | 122                  | 91,7 |
| PPD            |                      |      |
| Positiva       | 21                   | 15,7 |
| Negativa       | 4                    | 3,0  |
| Não realizaram | 108                  | 81,2 |
| Total          | 133                  | 100  |

PPD = derivado purificado de proteína

N = frequência absoluta, % = frequência relativa

Observa-se na tabela 4 que os pacientes tratados no referido hospital que 93,8% utilizaram o esquema I, enquanto que 0,75% utilizaram o esquema II e III; 3,0% o esquema IR, no caso de recidiva após cura ou abandono do esquema I; e 1,5% outros esquemas terapêuticos antituberculose.

Tabela 4 - Distribuição dos casos notificados de tuberculose extrapulmonar segundo o tratamento utilizado pelos pacientes

| Tratamento Utilizado | Frequência dos Casos |      |
|----------------------|----------------------|------|
|                      | N                    | %    |
| Esquema I            | 125                  | 93,8 |
| Esquema IR           | 4                    | 3,0  |
| Esquema II           | 1                    | 0,75 |
| Esquema III          | 1                    | 0,75 |
| Esquema EE           | 2                    | 1,5  |
| Total                | 133                  | 100  |

N = frequência absoluta, % = frequência relativa

## DISCUSSÃO

A notificação e a análise dos casos de tuberculose são relevantes componentes do sistema de vigilância epidemiológica<sup>11</sup>. O sistema de vigilância epidemiológica é minimamente satisfatório, quando permite estimar a situação da doença numa determinada população ou região e avaliar o possível impacto das medidas de controle<sup>11</sup>. Em São Luís, a tuberculose extrapulmonar afetou mais indivíduos do sexo masculino, com idade entre 21 e 40 anos e estes resultados são semelhantes aos achados em pesquisas realizadas em nível nacional<sup>12,13</sup>.

O MS assinala que, no país, 15% dos casos de tuberculose poderiam ocorrer na faixa etária de zero a 10 anos<sup>3</sup>. No Município de São Luís esse percentual foi de apenas 2,2%, observando-se discrepância entre os percentuais pressupostos e os encontrados para os menores de 10 anos. A menor ocorrência da doença, nos menores, pode ser justificada pela dificuldade em diagnosticar os casos nesta faixa etária, o que leva à realização de testes terapêuticos sem confirmação diagnóstica e provavelmente não são notificados, após resposta terapêutica favorável ou pelo aumento das coberturas vacinais. A proteção conferida pela vacina BCG varia de 0% a 80%, contra a forma pulmonar e de 46% a 100% contra as formas graves da doença na criança<sup>14</sup>.

A predominância da forma pleural e ganglionar entre os casos do estudo (Tabela 2) pode ser sugerida devido às elevadas concentrações de oxigênio nestes órgãos, tornando-se local ideal para a instalação do *M. tuberculosis*, bactéria aeróbica estrita<sup>15</sup>.

A baciloscopia consiste na pesquisa de bacilos álcool-ácido-resistentes (BAAR), como é o caso do *M. tuberculosis*, no escarro ou aspirado pulmonar, após coloração pela técnica de Ziehl-Nielsen. É o exame mais difundido, rápido e com a vantagem de poder ser executado em locais de poucos recursos, entretanto não é o método de escolha para diagnóstico de TBEP, pois a negatividade do exame não exclui a doença pelo fato de o pulmão não estar necessariamente acometido na TBEP, e o paciente não ser necessariamente bacilífero. O diagnóstico deve ser feito através de cultura do material biológico (fragmento, tecido, secreções), mas é um método demorado e que precisa de recursos específicos para ser executado.

O tratamento da tuberculose é padronizado no Brasil. As medicações são distribuídas pelo sistema de saúde, através de seus postos municipais de atendimento. É fato confirmado em citações de Brasil<sup>16</sup> que diz: a eficácia de tratamento do esquema I no Brasil é elevada (98%).

Apesar da TB ser uma doença clinicamente grave, ela é potencialmente curável na maioria dos casos, desde que usados esquemas eficazes, regimes adequados e a regularidade do uso dos medicamentos<sup>17</sup>.

Quanto à condição de saída do paciente inscrito no Programa de Controle da Tuberculose (PCT), de todos os casos de TBEP notificados no Hospital de Referência de São Luís no período de estudo, a taxa de cura foi de 58,6% (78).

Ocorreu óbito em 2,2% (3) dos pacientes, havendo apenas três casos de abandono (2,2%) e 18 transferências (13,5%) para tratamento em outro município. Com taxa de cura inferior a 90%, o PCT de São Luís mostrou-se ineficaz, pois, segundo o critério preconizado pela OMS para o controle mundial da

tuberculose, espera-se de um programa de controle eficiente que, minimamente, 85% dos casos diagnosticados da doença sejam curados. Entretanto a baixa taxa de abandono de tratamento de apenas 2,2% é muito inferior aos 10% tolerados pelo Ministério da Saúde<sup>3</sup>. Esses resultados parecem indicar comprometimento dos profissionais que orientam e mantêm a terapêutica antituberculose em nível local, participando das atividades de enfrentamento da doença, desde a prevenção ao tratamento e cura. O percentual de óbitos (2,2%) entre os pacientes estudados foi inferior aos 9% encontrados em outras investigações dos aspectos epidemiológicos da tuberculose<sup>13,18</sup>. A interpretação dos resultados apresentados deve levar em conta não só as limitações próprias da vigilância, como a subnotificação, e as dificuldades decorrentes de se trabalhar com falta de informações, assim como o fato de ter sido analisado somente os casos de TBEP.

Finalmente, os resultados obtidos possibilitaram conhecer as características dos casos notificados de TBEP e avaliar, de forma indireta, a qualidade do PCT coordenado pelo serviço municipal de saúde do município.

## CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que de todos os casos de TB diagnosticados no Hospital Presidente Vargas nos anos de 2007 a 2009, 133 casos correspondiam a TBEP. No que diz respeito aos principais exames diagnósticos usados na TB (baciloscopia, cultura, PPD), pôde-se observar, no geral, que todos esses exames foram realizados pelos pacientes auxiliando no seu diagnóstico. Estes exames, apesar de auxiliarem no diagnóstico, ainda são um desafio para a equipe de saúde, devidos aos problemas enfrentados, pois muitas vezes é baseado apenas no quadro clínico desta infecção. Com relação às formas clínicas de TBEP a mais frequente foi a TB pleural (52,6%), seguida da TB ganglionar (29,3%). Quanto à forma de tratamento utilizado, houve predominância do esquema I (93,8%). Dentre a situação do tratamento dos pacientes, a taxa de cura foi de (58,6%).

Apesar de a tuberculose pulmonar ser a forma mais comum de TB, conhecer sobre as formas clínicas de tuberculose extrapulmonar faz-se importante, visto que, esta é uma infecção grave, podendo levar a óbito, e que, portanto, precisa ser tratada e diagnosticada o mais precoce possível. Para tanto, é necessário uma anamnese precisa e um exame físico detalhado, acompanhamento adequado por uma equipe multidisciplinar e por fim esclarecimento sobre a doença, com ações informativo-educativas.

## REFERÊNCIAS

1. Guedes AP, Matos VC, Novais GC, et al. Levantamento epidemiológico da tuberculose na cidade de São Gonçalo, RJ, no período de janeiro a dezembro de 2003. Anais do 2º Congresso Brasileiro de Extensão Universitária, Belo Horizonte 12 a 15 de dezembro de 2004. p. 1 a 14.
2. Leite OHM. Consenso brasileiro de tuberculose é atualizado. 2004. Disponível em: <<http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2036/paginas/materia%2004-36.html>>. Acesso em: 24 mar 2009.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5. ed. Rio de Janeiro: Fundação Nacional de Saúde; 2002.
4. Ruffino-Netto A. Programa de Controle da Tuberculose no Brasil: Situação Atual e Novas Perspectivas. Informe Epidemiológico do SUS, Brasília, 2001;10(3):129-38.
5. Maranhão (Estado). Secretaria de Saúde. 24 de março: dia mundial de combate à tuberculose. São Luís: Secretaria de Saúde; 2008.
6. Iseman MD. Tuberculose. In: Bennet JC, Plum F, (editores). Tratado de Medicina interna: doenças por micobactérias. 20ª ed. São Paulo: CECIL; 1996.2: p. 1857-63.
7. Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. Pulmão, 15(1): 29 – 35, 2006. Disponível em: <<http://www.sopterj.com.br/tuberculose/curso/2.pdf>>. Acesso em: 21 mar 2009.
8. Capone D. Tuberculose extrapulmonar. In: Tarantino AB. Doenças pulmonares. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002. p. 324-34.
9. Bethlen N. Pneumologia. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 957.
10. Smeltzer SC, Bare BG. Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 1133
11. World Health Organization. Global Tuberculosis Control, 1998. p. 159.
12. Mascarenhas MDM, Araújo LM, Gomes KRO. Perfil epidemiológico da tuberculose entre casos notificados no Município de Piripiri, Estado do Piauí, Brasil. Epidemiol Serv Saúde 2005;14(1):7-14.
13. Hijjar MA, Oliveira MJPR, Teixeira GM. A tuberculose no Brasil e no mundo. Bol Pneumol Sanit 2001;9(2):9-16.
14. National Institute of Allergy and Infections Diseases, Respiratory Infections. The Jordan report: accelerated development of vaccines. Bethesda: National Institute of Allergy and Infections Diseases, National Institutes of Health; 2000.
15. Monti JFC. Perfil epidemiológico, clínico e evolutivo da tuberculose na Região de Bauru, SP. Rev Soc Bras Med Trop 2000;33(1):99-100.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle de Tuberculose. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2005.
17. Castelo Filho A, Dalcomo MP, Medeiros EAS. Tuberculose. In: Prado FC, Ramos JL, Vale JR, (Organizadores). Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento. 21ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2003. p. 261-73.
18. Gonçalves JAA. Tuberculose no estado do Acre: série histórica de 1996 a 2000. Gaz Med Bahia 2006;76(2):3-11.

# Análise de componentes da síndrome metabólica e complicações em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 do centro de triagem de diabetes da Universidade Federal de São Paulo\*

*Analysis of metabolic syndrome components and complications in patients with diabetes mellitus type 2 from the center of diabetes' screening sector, Federal University of São Paulo*

Daniel Pinho Cassiano<sup>1</sup>, Marcelo Finavaro Aniche<sup>1</sup>, Lucia Christina Iochida<sup>2</sup>

\*Recebido do Centro de Diabetes da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O diagnóstico e tratamento precoce da síndrome metabólica (SM) em pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) previne complicações. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de componentes da SM em pacientes portadores de DM2, bem como a prevalência de complicações crônicas auto-referidas em pacientes portadores de DM2.

**MÉTODO:** Estudo transversal, de dados secundários, com análise de prontuários de todos os pacientes atendidos no setor de triagem do Centro de Diabetes, no período de agosto de 2005 a julho de 2008.

**RESULTADOS:** O número de pacientes com DM2 que respeitavam os critérios da pesquisa foi de 763 pacientes. O conjunto de valores da pressão arterial sistólica e diastólica apresentou mediana de 149 e 85 mmHg, respectivamente. A hipertensão foi diagnosticada em 49,7% dos pacientes. Em relação aos valores da glicemia capilar observou-se mediana de 180 mg/dL. O conjunto de valores da circunferência abdominal (CA) de pacientes do sexo masculino apresentou mediana de 100 cm, já as mulheres, uma mediana de 96 cm. Os resultados da pesquisa apontaram para a associação positiva entre hipertensão arterial e CA aumentada

em homens e mulheres com DM2. Na consulta de triagem os pacientes referiram diagnósticos anteriores de doença cardiovascular (10,35%), neuropatia periférica (13,63%), neuropatia autonômica (3,28%), nefropatia (9,30%) e retinopatia (17,30%).

**CONCLUSÃO:** O rastreamento de componentes da síndrome metabólica é muito importante, e deveria ser obrigatório, no controle de pacientes portadores de DM2.

**Descritores:** Complicações, Diabetes *mellitus* tipo 2, Diagnóstico, Síndrome metabólica.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** precocious diagnosis and treatment of metabolic syndrome (MS) in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2) prevent complications. The objective of this study was to assess SM components in patients with DM2, as well as the prevalence of self-reported chronic complications in patients with DM2.

**METHOD:** Cross-sectional study with chart analysis of all patients treated at the Center of diabetes' screening sector from August 2005 to July 2008.

**RESULTS:** The number of patients with DM2, which respected the research criteria, was 763. The set of values for systolic and diastolic arterial pressure presented median of 149 and 85 mmHg respectively. Hypertension was diagnosed in 49.7% of the patients. Regarding the values of capillary glucose, a median of 180 mg/dL was found. The set of values for abdominal circumference (AC) in male patients presented median of 100 cm, where as in female patients the median was of 96 cm. The results of this research indicate positive association between arterial hypertension and enlarged AC in men and women with DM2. In consultation at the screening sector, patients reported previous diagnoses of cardiovascular disease (10.35%), peripheral neuropathy (13.63%), autonomic neuropathy (3.28%), nephropathy (9.30) and retinopathy (17.30%).

**CONCLUSION:** The search for components of the metabolic syndrome is very important, and should be mandatory in the management of type 2 diabetic patients.

**Keywords:** Complications, Diabetes mellitus type 2, Diagnosis, Metabolic syndrome.

1. Graduando (5º Ano) da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP, Brasil

2. Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 13 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 26 de novembro de 2010

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dra. Lucia Christina Iochida

Departamento de Medicina da UNIFESP

Rua Pedro de Toledo, 720, 2º A

04039-002 São Paulo, SP

Fone: (11) 5572-1898

E-mail: liochida@uol.com.br

## INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares. A fisiopatogenia da doença está intimamente relacionada à deposição central de gordura e a resistência à insulina. Estudos revelaram a associação da SM à doença cardiovascular, o que aumenta a mortalidade em 2,5 vezes<sup>1-3</sup>.

O diagnóstico da SM é realizado através do preenchimento de vários critérios. A Organização Mundial da Saúde (OMS), por exemplo, dá maior destaque ao distúrbio do metabolismo da glicose como fundamental para esse diagnóstico<sup>4</sup>. No entanto, na atividade clínica, a comprovação da resistência à insulina é mais difícil, exigindo exames nem sempre disponíveis para o clínico. Por este motivo, o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) recomenda uma classificação baseada em dados do exame físico e laboratorial.

De acordo com o NCEP-ATP III, um paciente tem SM quando apresenta a combinação de pelo menos três elementos apresentados na tabela 1<sup>5</sup>:

Tabela 1 – Componentes da síndrome metabólica de acordo com o NCEP-ATP III

|                           |                         |
|---------------------------|-------------------------|
| Circunferência Abdominal: |                         |
| Homens                    | > 102 cm                |
| Mulheres                  | > 88 cm                 |
| Triglicérides             | ≥ 150mg/dL              |
| HDL Colesterol            |                         |
| Homens                    | < 40 mg/dL              |
| Mulheres                  | < 50 mg/dL              |
| Glicemia de Jejum         | ≥ 110 mg/dL             |
| Pressão Arterial          | ≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg |

A 1ª Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DSBM) recomenda os mesmos parâmetros utilizados pelo NCEP-ATP III para o diagnóstico da doença. Além disso, considera que o uso de medicação anti-hipertensiva ou de hipolipemiantes, bem como o diagnóstico prévio de diabetes *mellitus* como critérios específicos<sup>6</sup>.

Ainda não há estudos epidemiológicos suficientes sobre a prevalência da SM no Brasil. No entanto, sabe-se a partir de estudos realizados em outros países que se trata de uma doença de alta prevalência que aumenta a cada ano<sup>7-9</sup>.

A maior parte da população brasileira depende exclusivamente do Sistema Único de Saúde (SUS) para atendimento médico. Dentro do SUS, apenas poucos serviços, em sua maioria ligados a hospitais universitários, oferecem atendimento especializado a pacientes portadores da SM. O Centro de Diabetes da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) é um desses serviços, que conta com uma equipe multiprofissional de endocrinologistas, nutricionistas, equipe de enfermagem e espaço físico com a infraestrutura necessária para assistir estes pacientes<sup>10,11</sup>.

Para tentar se adequar a grande demanda de atendimento, o centro dispõe de um setor de triagem. Os pacientes novos passam por uma avaliação inicial, a partir da qual será decidido se o acompanhamento será feito ou não no serviço.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de alguns dos

componentes do diagnóstico da SM e a prevalência de complicações crônicas auto-referidas (nefropatia, retinopatia, neuropatia autonômica e periférica) em pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), previamente diagnosticados quando do seu primeiro atendimento no serviço. Além disso, buscou-se estabelecer critérios e orientações para o setor de triagem do Centro de Diabetes.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (Processo nº 0973/08), realizou-se este estudo transversal, com análise das fichas de todos os pacientes atendidos no setor de triagem do Centro de Diabetes da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) entre agosto de 2005 e julho de 2008. As dificuldades encontradas durante o projeto ficaram restringidas aos dados incompletos ou perdidos e registros ininteligíveis, que não foram incluídos no número de amostras.

Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico prévio de DM2, encaminhados de outros serviços, ou pacientes diagnosticados com DM2 no próprio serviço a partir de exame clínico e laboratorial.

Os critérios de exclusão foram portadores de diabetes pancreático, mulheres com diabetes gestacional, pacientes que utilizaram insulino-terapia no primeiro ano de diagnóstico de DM, pacientes que referiram quadro de cetonúria e/ou cetoacidose, portadores de insuficiência renal ou proteinúria de causa renal e portadores de neuropatia alcoólica ou nutricional.

As variáveis estudadas foram sexo, idade, circunferência abdominal, pressão arterial, glicemia capilar e diagnóstico prévios de hipertensão arterial, doença cardiovascular, neuropatia autonômica e periférica, nefropatia e retinopatia.

Para a análise estatística os dados foram listados e tabulados para apresentação descritiva. Para a associação das variáveis qualitativas da circunferência abdominal e hipertensão arterial foi utilizado o *Odds Ratio* (razão de chances).

## RESULTADOS

Os registros do setor de triagem do Centro de Diabetes no período considerado totalizaram 1048. Nos prontuários revistos, foram encontrados os diagnósticos de DM1, DM2 e hiperglicemia a esclarecer. O número de indivíduos com DM2 que respeitavam os critérios da pesquisa foi de 763 pacientes. Foram excluídos 7% dos registros devido a problemas de preenchimento do prontuário de triagem, tais como dados incompletos ou escrita ilegível.

Quanto ao sexo, a distribuição encontrada foi: 331 homens e 432 mulheres. A idade dos homens variou de 22 a 84 anos, com média de 57,4 anos, moda de 56 anos e mediana de 58 anos. Já as mulheres apresentaram a idade variando entre 22 e 89 anos, com média de 58,5 anos, moda de 63 anos e mediana de 59 anos. Os pacientes com diagnóstico firmado de DM2 com menos de 30 anos correspondem apenas a 1,74% do total (Gráfico 1).

A pressão arterial sistólica variou de 100 a 260 mmHg, com média de 139,7 mmHg, moda de 130 mmHg e mediana de 149 mmHg (Gráfico 2).

A pressão arterial diastólica variou de 60 a 190 mmHg, com média

de 86,4 mmHg, moda de 80 mmHg e mediana de 85 mmHg (Gráfico 3).

Os dados coletados nos prontuários revelaram um total de 379 pacientes com diagnóstico prévio (auto-referido) de hipertensão, o que resultou em uma porcentagem relativa ao total de pacientes de 49,7%.

Em relação à glicemia capilar medida na consulta de triagem, com média de tempo de jejum de aproximadamente 5 horas, observou-se uma variação de 54 mg/dL a 565 mg/dL, com média de 205,3 mg/dL e mediana de 180 mg/dL (Gráfico 4).

Outro parâmetro importante é a circunferência abdominal, uma vez que essa medida é diretamente proporcional à quantidade de gordura visceral que, por sua vez, está relacionada à resistência à insulina<sup>12,13</sup>. Observou-se que pacientes masculinos apresentaram uma média de 101,4 cm e mediana de 100 cm. Já nas mulheres, a medida da circunferência abdominal resultou em média de 96 cm e mediana 96 cm (Gráficos 5 e 6).

Os resultados da pesquisa apontaram para a associação positiva entre hipertensão arterial e circunferência abdominal aumentada em homens e mulheres com DM2 (Gráficos 7 e 8).

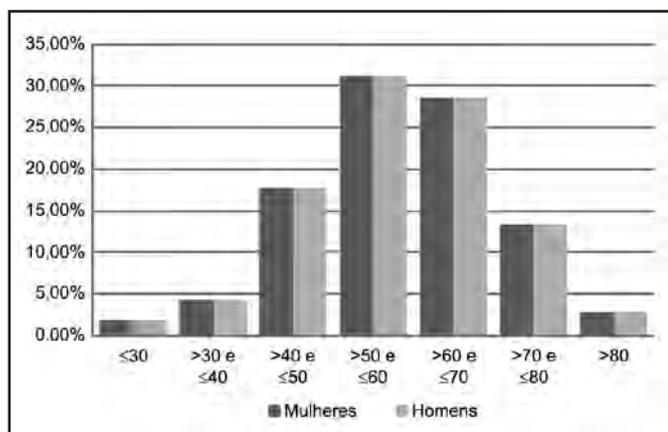


Gráfico 1 – Distribuição por faixa etária dos pacientes do sexo masculino e feminino.

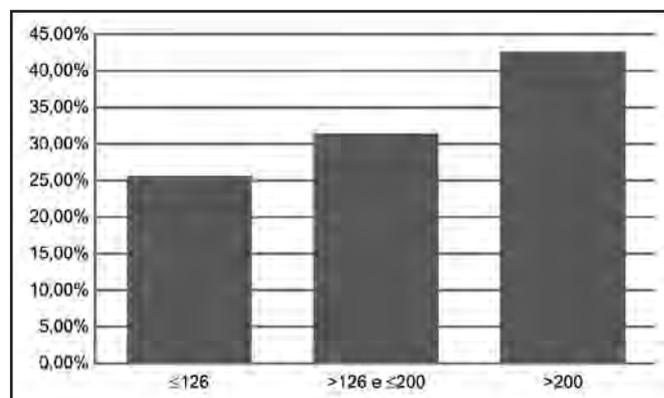


Gráfico 4 – Distribuição dos valores de glicemia capilar encontrados nos pacientes da triagem.

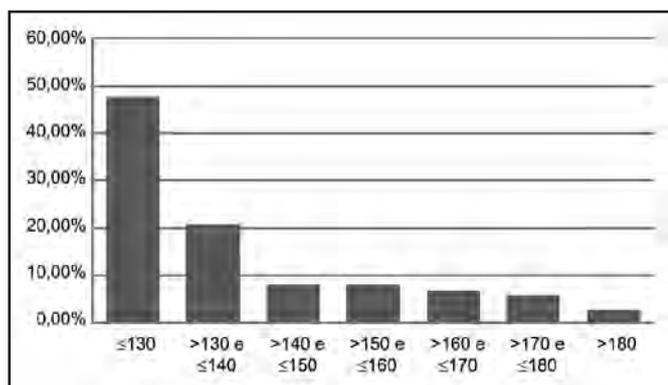


Gráfico 2 – Distribuição dos valores da pressão arterial sistólica nos pacientes.

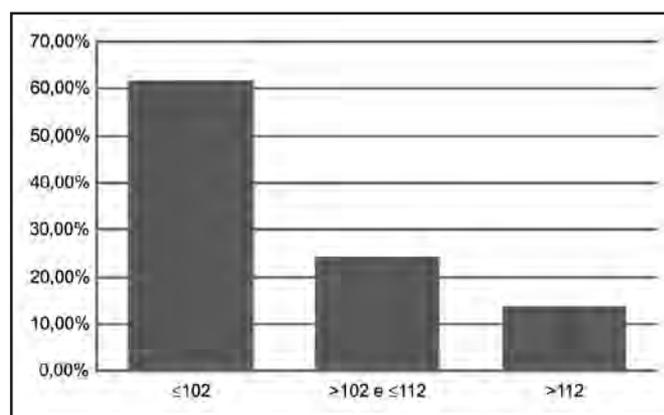


Gráfico 5 – Variação dos valores de circunferência abdominal nos homens.

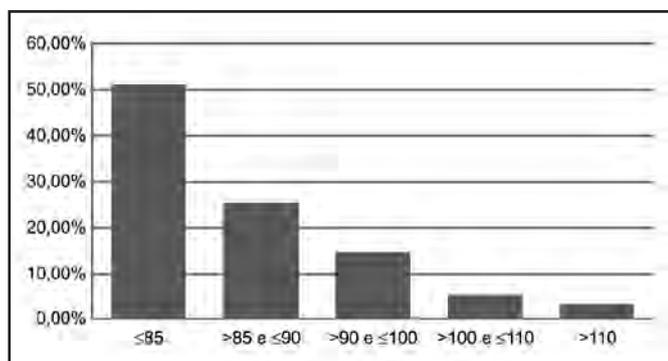


Gráfico 3 – Distribuição dos valores da pressão arterial diastólica nos pacientes.

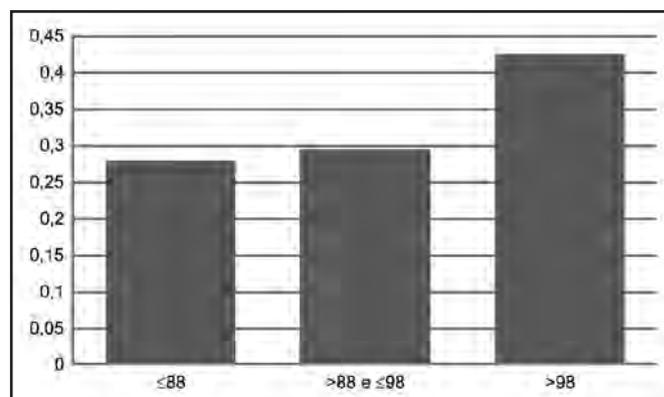


Gráfico 6 – Variação dos valores de circunferência abdominal nas mulheres.

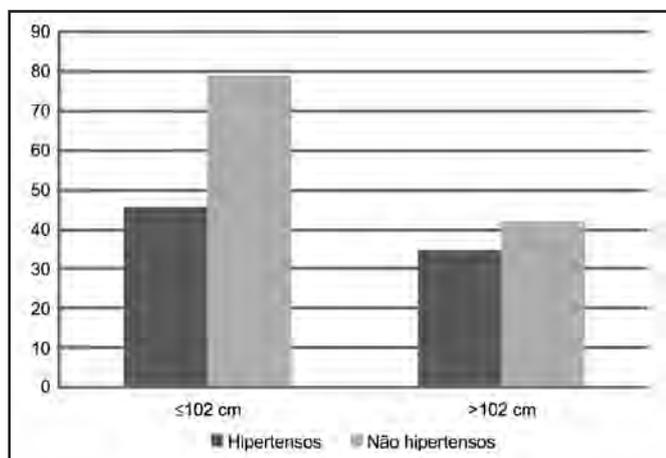


Gráfico 7 – Associação entre hipertensão e circunferência abdominal em homens.

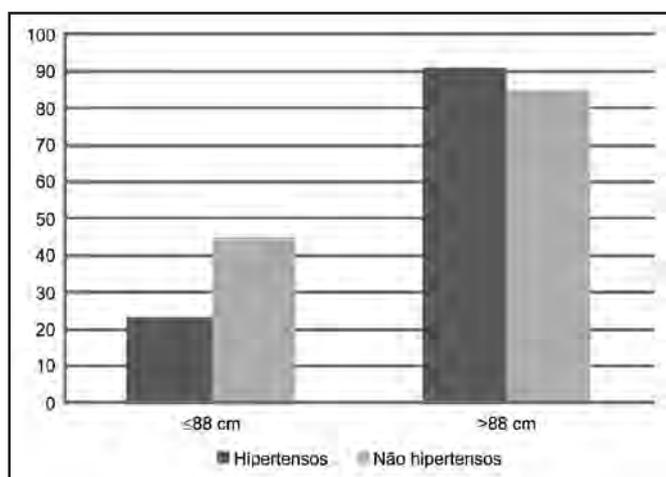


Gráfico 8 - Associação entre hipertensão e circunferência abdominal em mulheres.

Para comparar a associação entre circunferência abdominal acima dos padrões preconizados e a presença ou não de hipertensão arterial foi utilizado o *Odds Ratio* com intervalo de confiança de 95%. O *Odds Ratio* da associação masculina foi de 1,43. O Intervalo de Confiança variou entre 0,8 e 2,55. Já o *Odds Ratio* da associação feminina foi de 2,09, com Intervalo de Confiança entre 1,17 e 3,75.

Na consulta de triagem os pacientes foram perguntados sobre a presença de doenças ou condições associadas às complicações crônicas do diabetes e referiram diagnósticos anteriores de doença cardiovascular, neuropatia periférica, neuropatia autonômica, nefropatia e retinopatia. A tabela 2 indica a prevalência dessas complicações auto-referidas.

Tabela 2 – Prevalência de complicações auto-referidas na amostra estudada.

| Complicações          | Nº de Pacientes | Porcentagem Relativa ao Total |
|-----------------------|-----------------|-------------------------------|
| Doença cardiovascular | 79              | 10,35%                        |
| Neuropatia periférica | 104             | 13,63%                        |
| Neuropatia autonômica | 25              | 3,28%                         |
| Nefropatia            | 71              | 9,30%                         |
| Retinopatia           | 132             | 17,30%                        |

## DISCUSSÃO

Após a análise dos dados, pode-se inferir que a maioria dos indivíduos, isto é, 73% de todos os pacientes que foram atendidos, apresentavam o diagnóstico de DM2.

A distribuição da idade dos pacientes revelou um predomínio da faixa etária entre 50 e 60 anos. No entanto, a maior prevalência de adultos de meia idade com DM2 não esconde o fato de 7,5% dos pacientes estudados serem adultos jovens (≤40 anos). Isso pode traduzir a tendência mundial em acreditar que os hábitos de vida do homem moderno estão adiando o aparecimento de doenças metabólicas crônicas na população.

Apesar de uma única medida da pressão arterial não ser diagnóstico de hipertensão, no centro de triagem essa medida é fundamental na avaliação dos pacientes. Aproximadamente metade desses pacientes tem o diagnóstico prévio de hipertensão arterial, dessa maneira, o acompanhamento do valor pressórico nesse primeiro contato é imprescindível para avaliar se esses pacientes estão controlados ou não. A constatação de que cerca da metade dos pacientes apresenta, nessa única medida, um valor acima do desejável em relação aos parâmetros para o diagnóstico da SM, tanto para a pressão sistólica (acima de 130 mmHg), como para a pressão diastólica (acima de 85 mmHg), aponta para a possível necessidade de se adequar as orientações para o controle da pressão arterial. Finalmente, apesar de não ser sinônimo de emergência hipertensiva, um valor muito elevado da pressão arterial pode alertar esse evento de urgência clínica.

A medida da glicemia capilar, que é realizada rotineiramente no Centro de Diabetes da UNIFESP, tem o objetivo de avaliar o controle metabólico dos pacientes em tratamento, portanto, não é usada para estabelecer o diagnóstico de diabetes. A avaliação da glicemia periférica por meio do glicosímetro constitui-se em uma ferramenta importante para avaliar possíveis descompensações da doença, é feita independente do tempo de jejum, exatamente com esse propósito. Conforme os valores encontrados, 43% dos pacientes apresentavam glicemia capilar acima de 200 mg/dL, o que pode indicar baixa adesão ao tratamento ou possível inadequação do tratamento desses pacientes.

A CA também é um componente para o diagnóstico da SM, rotineiramente avaliado, de modo padronizado, em todos os atendimentos do Centro de Diabetes. Dessa forma, a avaliação dessa medida em pacientes diabéticos tipo 2 na consulta de triagem demonstrou que porcentagem importante dos homens (38%) e a maioria das mulheres (72%) apresentaram valor acima do preconizado pela I-DSBM. Isso reforça a hipótese de que eles seriam portadores de SM.

Nos pacientes com DM2 estudados, a associação da presença de hipertensão arterial com a circunferência abdominal acima dos valores preconizados tanto em homens como em mulheres foi positiva<sup>14,15</sup>. Todavia, no caso dos homens, não houve diferença estatisticamente significativa, nesse caso seria necessário um número maior de pacientes para possivelmente detectar essa associação. Já no caso das mulheres, a associação teve significância estatística, o que sugere a correlação da circunferência abdominal acima do recomendado com a presença de hipertensão arterial na amostra estudada. Como este é um estudo transversal, não se pode afirmar que exista relação causal entre esses dois atributos.

No entanto, o resultado aponta para tal associação, que deve ser comprovada através de estudo longitudinal.

As altas prevalências de complicações previamente diagnosticadas (auto-referidas) nos pacientes atendidos no centro de triagem de diabetes revelam a necessidade de diagnóstico precoce das doenças metabólicas crônicas. A necessidade de rastreamento, principalmente, dos componentes da SM, ou seja, circunferência abdominal, lipídios séricos, glicemia de jejum e níveis de pressão arterial, são fundamentais ao diagnóstico e no acompanhamento de pacientes com DM2. Esses fatores de risco, se combatidos de maneira correta e precocemente, poderiam prevenir complicações e diminuir a mortalidade.

## CONCLUSÃO

Os pacientes que buscam tratamento para DM2 devem ser encarados logo na primeira consulta como possíveis portadores de SM. A alta prevalência de pacientes com circunferência abdominal elevada, glicemia capilar acima do desejado e medida de pressão arterial também aumentada, são fortes indicativos de que esses pacientes apresentam não apenas hiperglicemia, mas todos os componentes da síndrome metabólica. Dessa maneira, desde as primeiras consultas dos pacientes com DM2 devem ser realizados os exames para o diagnóstico de SM. Com isso, as ações preconizadas para o tratamento desses pacientes podem ser instituídas mais rapidamente a fim de evitar possíveis complicações. A pesquisa contribui para a literatura científica, já que revela um perfil epidemiológico dos pacientes com DM2, em seu primeiro atendimento em um serviço especializado terciário. Apesar da amostra estudada não representar a população em geral, e de tratar-se de um estudo transversal, os resultados apontam uma direção para que outros estudos sejam realizados.

## REFERÊNCIAS

1. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93(2):136-41.
2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-16.
3. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. *Arch Intern Med* 2004;164(10):1066-76.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.
5. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
6. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(Suppl I):1-28.
7. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26(3):575-81.
8. Oh JY, Hong YS, Sung YA, et al. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. *Diabetes Care* 2004;27(8):2027-32.
9. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004;35(1):76-81.
10. Gomes MB, Gianella D, Faria M, et al. Prevalence of Type 2 diabetic patients within the targets of care guidelines in daily clinical practice: a multi-center study in Brazil. *Rev Diabet Stud* 2006;3(2):82-7.
11. Rosa RS, Schmidt MI, Duncan BB, et al. **Interações por Diabetes Mellitus como diagnóstico principal na Rede Pública do Brasil, 1999-2001** *Rev Bras Epidemiol* 2007;10(4):465-78.
12. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53(8):2087-94.
13. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence is support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2074-9.
14. Sarno F, Monteiro SA. Importância relativa do índice de massa corporal e da circunferência abdominal na predição da hipertensão arterial. *Rev Saúde Pública* 2007;41(5):788-96.
15. Carneiro G, Faria AN, Ribeiro FF, et al. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49(3):306-11.

# Perfil clínico de idosos portadores de doença de Chagas atendidos em serviço de referência\*

## *Clinic profile of chagasic elders followed in a reference service*

Maria Elena Guariento<sup>1</sup>, Camila Motta Carrijo<sup>2</sup>, Eros Antonio de Almeida<sup>1</sup>, Luís Alberto Magna<sup>3</sup>

\*Recebido do Grupo de Estudos em Doença de Chagas (GEDoCh) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Controlando-se a transmissão da doença de Chagas, cabe o acompanhamento dos portadores dessa enfermidade infecciosa, que chegam à velhice. É preciso conhecer o perfil clínico daqueles que envelhecem nessa condição, para uma assistência adequada.

**MÉTODO:** Avaliaram-se prontuários médicos de idosos chagásicos em relação à idade, sexo, forma clínica da doença, comorbidades e período de matrícula em serviço de referência no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (SP).

**RESULTADOS:** Entre 2.889 pacientes matriculados entre 1980 a 2005, 12,2% eram idosos, com idade média de  $66,3 \pm 5,9$  anos (58,8% mulheres). A distribuição percentual dos idosos no total de matriculados no serviço aumentou, passando de 7,4% entre 1980 e 1984 para 17,2% entre 2000 a 2005. A distribuição das formas clínicas da doença foi semelhante nos dois sexos, predominando a cardiopatia (40,9%). A forma mista associou-se à maior idade ( $67,79 \pm 6,21$  anos), seguida pela forma cardíaca ( $66,06 \pm 6,23$  anos), digestiva ( $65,78 \pm 5,15$  anos) e indeterminada ( $65,31 \pm 4,91$  anos). A média de comorbidades por idoso não aumentou significativamente (de  $1,30 \pm 1,13$  para  $1,48 \pm 1,15$ ,  $p = 0,151$ ), mas houve elevação significativa das doenças do aparelho circulatório (de 54,6% para 62,3%,  $p = 0,03$ ) comparando-se 1980 a 1994 com 1995 a 2005.

**CONCLUSÃO:** Entre os chagásicos idosos seguidos em serviço de referência, predominaram: mulheres; cardiopatas; idosos mais jovens e os que apresentavam ao menos uma doença crônica associada (particularmente do aparelho cardiocirculatório).

**Descritores:** Doença crônica, Doença de Chagas, Saúde do idoso.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** With the control of Chagas' disease transmission it is necessary to assist those who are ageing with this infectious disease. So we need to know their clinic profile to offer an adequate assistance.

**METHOD:** It was evaluated the medical records of elders diagnosed with Chagas' disease in matter of age, gender, clinic form of the disease, comorbidities and period of registration in a reference service in the Clinic Hospital of the State University of Campinas (Brazil).

**RESULTS:** Among 2,889 patients who were registered from 1980 to 2005, 12.2% were in the old age ( $\mu$ :  $66.3 \pm 5.9$  yrs., 58.8% female). The percentage of elders increased from a level of 7.4% in the period 1980-1984 to 17.2% in the period 2000-2005. The distribution of clinic forms was the same in both genders, with predominance of the cardiac form (40.9%). The mixed form was associated with older age ( $67.79 \pm 6.21$  yrs.), followed by cardiac ( $66.06 \pm 6.23$  yrs.), digestive ( $65.78 \pm 5.15$  yrs.), and indeterminate form ( $65.31 \pm 4.91$  yrs.). The average of comorbidities per patient didn't suffer a significant elevation (from  $1.30 \pm 1.13$  to  $1.48 \pm 1.15$ ,  $p = 0.151$ ), but it was observed an increase of the circulatory diseases (from 54.6% to 62.3%,  $p = 0.03$ ) comparing 1980-1994 with 1995-2005.

**CONCLUSION:** Among the chagasic elders followed in a reference service it was noticed a predominance of: women, cardiac form, elderly with lower age, and those with at least one associated disease (particularly the circulatory diseases).

**Keywords:** Chagas' disease, Chronic Disease, Health of the elderly.

### INTRODUÇÃO

Desde a época da descoberta da doença de Chagas, já foi destacado o papel de medidas preventivas que combatessem o inseto transmissor e melhorassem as condições de vida da população. Essas questões foram levantadas pelo próprio Carlos Chagas quando descreveu a doença em 1909<sup>1</sup>. As estratégias de combate aos principais vetores desta doença começaram a ser praticadas

1. Docente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Membro do Grupo de Estudos em Doença de Chagas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil

2. Discente da Graduação em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Bolsista PIBIC- CNPq. Campinas, SP, Brasil

3. Docente do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil

Apresentado em 25 de outubro de 2010

Aceito para publicação em 01 de fevereiro de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Elena Guariento

Rua Alexandre Fleming, 40 – Distrito de Barão Geraldo

13083-970 Campinas, SP.

Fone: (19) 35219211

E-mail: meguar@fcm.unicamp.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

de forma mais efetiva a partir da década de 1940, o que se somou às inovações nas técnicas cirúrgicas, novos medicamentos e opções terapêuticas, bem como maior acesso ao tratamento e às informações na área da saúde, contribuindo para aumentar a sobrevivência com o consequente surgimento de uma população idosa portadora da infecção crônica pelo *T. cruzi*<sup>2,3</sup>.

Grande parte dos adultos e idosos portadores dessa doença infecciosa viveu em área endêmica para a moléstia de Chagas durante os primeiros anos de vida<sup>1,4</sup>, período em que as medidas de controle da transmissão da doença ainda não eram efetivas<sup>2</sup>. A maioria desses encontra-se, atualmente, na fase crônica da doença.

Por outro lado, a associação entre doença de Chagas e o processo de envelhecimento merece ênfase, pois essa pode evoluir para a fase crônica, com acometimento do aparelho cardiovascular, digestivo ou ambos, enquanto que na etapa da velhice são mais comuns as doenças crônicas, entre as quais se destacam a cardiopatia isquêmica, diabetes mellitus, hipertensão arterial, artrose, entre outras<sup>5</sup>. É importante ressaltar que, no Brasil, mais recentemente, evidencia-se uma superposição das doenças transmissíveis e crônicas não infecciosas, contribuindo para que se instale um novo padrão de morbidade e mortalidade, distinto do que se verificava em décadas anteriores<sup>6</sup>.

Sendo assim, este estudo propõe-se a oferecer elementos que permitam conhecer melhor o perfil clínico dos idosos portadores crônicos da doença de Chagas, tendo em vista que os mesmos estão envelhecendo sob uma condição desfavorável<sup>4</sup>, decorrente de uma doença infecciosa crônica que pode associar-se à incapacidade funcional e ao déficit cognitivo<sup>7,8</sup>.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), sob número 384/2007, realizou-se este estudo, em que foram avaliados os prontuários médicos de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, no momento da matrícula no Ambulatório do Grupo de Estudos de Doença de Chagas (GEDoCh) do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, SP. Todos apresentavam ao menos duas sorologias positivas para infecção pelo *T. cruzi*, tendo sido matriculados no período de 1980 a 2005.

Foram incluídos os prontuários cujos dados estavam completos, de pacientes de ambos os sexos, que apresentassem duas ou mais sorologias positivas para a doença de Chagas, além de idade igual ou superior a 60 anos. Foram excluídos os prontuários com dados incompletos e / ou de pacientes com sorologia duvidosa.

Nos prontuários médicos considerou-se a presença ou não de diagnóstico de doenças crônico-degenerativas associadas, no momento da matrícula dos pacientes. Ao se considerarem as categorias das doenças cardiovasculares e digestivas, descartaram-se aquelas decorrentes da infecção pelo *T. cruzi*. Para a classificação desses diagnósticos utilizou-se o CID-10<sup>9</sup>.

Em relação à doença de Chagas, os pacientes foram classificados, conforme o critério adotado pela equipe que presta assistência no Ambulatório do GEDoCh<sup>10</sup>:

I – Pacientes na forma crônica indeterminada (indivíduo assin-

tomático; exame clínico normal; eletrocardiograma em repouso, RX-tórax e estudo radiológico do esôfago e cólon normais);

II – Pacientes na forma crônica cardíaca;

III – Pacientes na forma crônica digestiva;

IV – Associação das formas cardíaca e digestiva.

Para fins de análise estatística, caracterizou-se a população por método descritivo (aritméticos e gráficos), de acordo com a natureza da variável (qualitativa ou quantitativa). Os dados foram apreciados comparando-se as médias pelo teste *t* de Student para amostras independentes ou pela Análise da Variância (*One-way ANOVA*), com discriminação das médias dos grupos pelo método LSD (*Least Square Difference*). As proporções foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado. Em todos os casos o nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Foram analisados 2889 prontuários médicos de todos os pacientes matriculados entre 1980 e 2005 no Ambulatório do Grupo de Estudos de Doença de Chagas do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Entre esses, 352 (12,2%) eram de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. Constituíram-se cinco grupos, a partir da distribuição dos prontuários desses pacientes chagásicos idosos, segundo a data de matrícula no GEDoCh registrada nos seguintes períodos: 1980 a 1984; 1985 a 1989; 1990 a 1994; 1995 a 1999 e 2000 a 2005.

Verificou-se progressiva elevação da porcentagem de idosos em relação ao total de pacientes matriculados no GEDoCh ao longo do tempo. No período de 1980 a 1984 foram matriculados 60 idosos entre 807 pacientes (7,4%). No período de 1985 a 1989 foram 55 idosos de um total de 568 pacientes (9,7%). Entre 1990 a 1994 matricularam-se 917 pacientes, sendo 99 (10,8%) idosos. No período seguinte (1995 a 1999), foram 467 pacientes dos quais 67 (14,3%) eram idosos. Finalmente, entre 2000 e 2005 registraram-se 413 pacientes no GEDoCh, sendo que 71 (17,2%) eram idosos.

Comparando-se a média das idades dos idosos chagásicos, divididas em cada um dos períodos, constatou-se diferença significativa ( $p = 0,002$ ) entre as mesmas. A média final de idade de todos os idosos matriculados entre 1980 a 2005 foi de  $66,3 \pm 5,9$  anos.

Tabela 1 – Média de idade dos idosos chagásicos distribuídos nos cinco períodos considerados

| Período (anos) | Média (anos) | Desvio-padrão (anos) |
|----------------|--------------|----------------------|
| 1980 a 1984    | 64,7         | 5,2                  |
| 1985 a 1989    | 65,9         | 6,5                  |
| 1990 a 1994    | 65,3         | 4,8                  |
| 1995 a 1999    | 67,7         | 6,4                  |
| 2000 a 2005    | 68,0         | 6,1                  |

Comparando-se as médias de idade, duas a duas, foi possível identificar a existência de dois grupos distintos: o primeiro constituído por pacientes matriculados entre 1980 e 1994, e o segundo compreendendo os pacientes matriculados após esta data. Isto porque os três primeiros grupos apresentaram idade média semelhante ( $p > 0,005$ ), o mesmo ocorrendo com os dois grupos restantes entre si ( $p > 0,05$ ), porém superiores às dos três pri-

meiros ( $p < 0,05$ ). As médias de idade nos grupos assim formados (1980 a 1994: 1. período; 1995 a 2005: 2. período) foram, respectivamente, 65,35 anos (desvio-padrão: 5,43 anos) e 67,88 anos (desvio-padrão: 6,30 anos) (Gráfico 1).

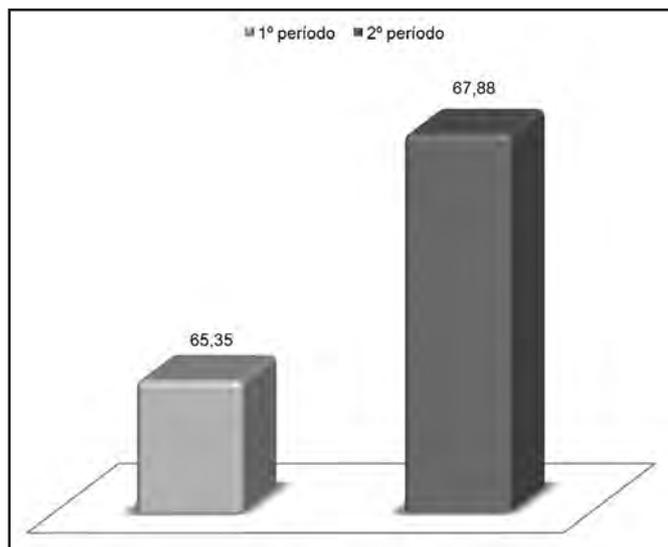


Gráfico 1 – Média de idade (em anos) na data da matrícula no GEDoCh dos idosos chagásicos nos períodos de 1980 a 1994 (1º período) e de 1995 a 2005 (2º período).

Quanto à forma clínica da doença de Chagas, sua distribuição foi semelhante nos dois períodos ( $p = 0,356$ ), como mostra a tabela 2. Constatou-se predominância da forma cardíaca, seguida pela forma mista, ficando a indeterminada em terceiro lugar e, por último, a digestiva, no total dos pacientes. Essa foi a distribuição que se observou nos pacientes matriculados no primeiro período; já no segundo período, muito embora se tenha verificado predominância da forma cardíaca, a distribuição das formas mista e indeterminada foi praticamente idêntica, sendo que essas apresentaram maior ocorrência do que a forma digestiva.

Com relação à variável sexo, a sua distribuição foi semelhante nos dois períodos, com 59,8% de mulheres no primeiro período e 57,2% no período subsequente ( $p = 0,633$ ). No entanto, o sexo feminino predominou significativamente no primeiro período e mostrou tendência a predominar no segundo período ( $p = 0,004$  e  $p = 0,089$ , respectivamente). Juntando-se os dados dos dois períodos, pode-se constatar maior percentagem de mulheres idosas em relação aos homens idosos (207 idosas chagásicas ou 58,8% do total, em relação a 145 idosos chagásicos ou 41,2% do total).

Ao se analisar conjuntamente as variáveis idade e forma clínica para o total da amostra, a média de idade entre os cardiopatas foi de  $66,06 \pm 6,23$  anos; entre os portadores da forma digestiva foi

de  $65,78 \pm 5,15$  anos; entre os que apresentavam a forma mista foi de  $67,79 \pm 6,21$  anos e na forma indeterminada de  $65,31 \pm 4,91$  anos. Efetuando-se a comparação das médias de idade para cada uma das formas clínicas constatou-se que os idosos classificados na forma mista eram significativamente mais velhos ( $p = 0,038$ ) do que os demais (Gráfico 2).

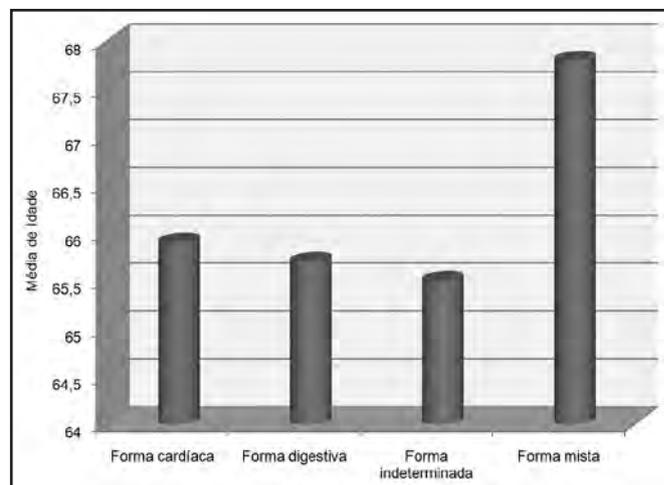


Gráfico 2 – Média de idade (em anos) em relação à forma clínica dos idosos chagásicos matriculados no GEDoCh no período de 1980 a 2005.

Avaliando-se a correlação entre forma clínica e sexo, constatou-se que, tanto entre as mulheres como entre os homens, a distribuição das formas clínicas foi semelhante ( $p = 0,2460$ ), com predomínio da cardiopatia, seguida pela forma mista, indeterminada e, finalmente, a digestiva.

A média de comorbidades por paciente idoso foi semelhante nos dois períodos de tempo, com média de 1,30 ( $\pm 1,13$ ) nos pacientes matriculados no primeiro período e de 1,48 ( $\pm 1,15$ ) nos pacientes matriculados no período subsequente ( $p = 0,151$ ). Esta variável também não apresentou associação significativa com nenhuma das formas clínicas da doença de Chagas ( $p = 0,153$ ). No primeiro período considerado neste estudo, dos 214 pacientes idosos matriculados no GEDoCh, apenas 54 (25,2%) não apresentavam comorbidades. No segundo período foram matriculados 138 idosos, dos quais 26 (18,8%) não apresentavam ao menos uma doença crônica associada. Foram feitos 248 diagnósticos de doenças crônicas no primeiro período do estudo e 177 no segundo período (Tabela 3).

Quando se considerou a variável “enfermidades associadas” segundo a classificação do CID-10, verificou-se elevação significativa do número de ocorrências entre os dois períodos apenas para as doenças do aparelho circulatório ( $p = 0,03$ ), com 117 diagnósticos no primeiro período (54,6%) e 86 no segundo período (62,3%).

Tabela 2 – Distribuição dos idosos chagásicos nos dois períodos segundo a forma clínica na data da matrícula no GEDoCh.

| Períodos    | C           | D          | M          | IND        | Total |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------|
| 1980 a 1994 | 86 (40,2%)  | 28 (13,1%) | 64 (29,9%) | 36 (16,8%) | 214   |
| 1995 a 2005 | 58 (42,0%)  | 21 (15,2%) | 30 (21,7%) | 29 (21,0%) | 138   |
| TOTAL       | 144 (40,9%) | 49 (13,9%) | 94 (26,7%) | 65 (18,5%) | 352   |

C = cardíaca; D = digestiva; M = mista; IND = indeterminada

Tabela 3 – Distribuição do número de diagnósticos das comorbidades (segundo CID 10) detectadas nos idosos chagásicos nos dois períodos avaliados no estudo

| Classificação das Comorbidades (CID10) | Número de Diagnósticos de Comorbidades nos Idosos matriculados no | Número de Diagnósticos de Comorbidades nos Idosos matriculados no |
|--|---|---|
|  | 1º período  | 2º período  |
| A                                      | 4   | 4   |
| B                                      | 4   | 2   |
| C                                      | 4   | 2   |
| D                                      | 1   | 6   |
| E                                      | 25  | 16  |
| F                                      | 24  | 14  |
| G                                      | 8   | 3   |
| H                                      | 8   | 1   |
| I *                                    | 117   | 86  |
| J                                      | 20  | 10  |
| K                                      | 25  | 15  |
| L                                      | 1   | 1   |
| M                                      | 6   | 9   |
| N                                      | 1   | 8   |
| Total de diagnósticos                  | 248   | 177   |

\*p = 0,03; 1º período: 1980 a 1994, 2º período: 1995 a 2005

## DISCUSSÃO

Conforme já foi documentado, a morbidade e a mortalidade decorrentes da doença de Chagas passam por uma mudança nas últimas décadas, registrando-se redução no impacto dessa doença do ponto de vista médico, bem como progressiva diminuição da sua incidência em indivíduos mais jovens<sup>2</sup>. Para tanto contribuíram o processo de urbanização, que levou os infectados pelo *T. cruzi* da área rural para os grandes centros urbanos, bem como o controle da transmissão vetorial e transfusional da moléstia, a interrupção da reinfecção, além da melhor qualidade de assistência à saúde, essa última contribuindo para aumentar a sobrevida dos seus portadores<sup>11</sup>.

Portanto, ganha destaque e relevância outro fenômeno que é o da coexistência da doença de Chagas crônica com o processo de envelhecimento<sup>4,7</sup>. Essa condição mórbida assume particular importância quando se considera que, nessa fase da vida, as doenças crônicas não infecciosas são mais prevalentes, acompanhadas de incapacidade, dependência e maior utilização dos serviços de saúde, principalmente entre os idosos de baixa renda<sup>6</sup>. Avaliando idosos com sorologia positiva para *T. cruzi* no município de Bambuí (MG), que se constitui em antiga área endêmica para doença de Chagas, Lima e Costa e col.<sup>4</sup> evidenciaram que esses tinham pior renda, pior nível de escolaridade, referiam maior número de comorbidades e tinham níveis pressóricos mais elevados quando comparados aos idosos soronegativos que viviam no mesmo município.

No presente estudo, evidenciou-se significativa elevação da média de idade dos idosos chagásicos matriculados em um ambulatório de referência ao longo de 25 anos. Ora, na literatura destaca-se uma progressiva redução nos índices de mortalidade por doença de Chagas em todo o país, bem como um deslocamento da mesma para idades mais avançadas do que no passado<sup>2</sup>. Pode-se atribuir esse achado à crescente diminuição da incidência dessa moléstia no Brasil<sup>2</sup>, porém,

também é bastante aceitável supor que, além disso, os portadores da doença de Chagas, que estão envelhecendo se beneficiem da melhoria das condições sociais e dos avanços terapêuticos como os demais idosos brasileiros. Com efeito, a população brasileira encontra-se em processo de transição demográfica no qual o aumento do segmento etário com idade mais elevada ganha destaque<sup>12</sup>. Outro aspecto a considerar é que se têm evitado um número cada vez maior de óbitos relacionados a doenças crônicas passíveis de prevenção primária ou secundária, ou ainda, suscetível a tratamento<sup>13</sup>.

Neste estudo também se destaca a predominância de mulheres nos dois períodos de matrícula em um serviço de referência para portadores da doença de Chagas. Um aspecto que se pode ressaltar refere-se ao pior prognóstico da doença de Chagas associado ao sexo masculino, o que acarretaria maior mortalidade de homens chagásicos em faixas etárias mais jovens. Esse fato está bem evidenciado na literatura, considerando-se o sexo masculino como fator de risco para uma pior evolução entre os portadores crônicos dessa doença<sup>14,15</sup>. Além disso, também já se documentou na população idosa brasileira, a ocorrência de sobre-mortalidade masculina em relação à população feminina. Estudando-se a situação de saúde dos idosos no Brasil, verificou-se maior mortalidade de homens em relação a mulheres em todas as regiões do país e em todas as faixas etárias (60 a 69 anos, 70 a 79 anos, 80 anos ou mais), nos anos de 1980, 1991 e 1996, com duas únicas exceções (na Região Sul, em 1980, e na Região Norte, em 1991, foram semelhantes as taxas de mortalidade para homens e mulheres com 80 anos ou mais de idade)<sup>16</sup>.

Quanto à apresentação da forma clínica, constatou-se predominância da cardiopatia nos dois períodos, seguida pela forma mista, indeterminada e digestiva. Essa distribuição pode estar associada às características do ambulatório em que esses idosos foram matriculados, pois o mesmo está inserido em um hospital terciário, que é referência para os serviços de atenção primária e secundária da Região Metropolitana de Campinas (RMC), composta por 19 municípios com população estimada de 2.708.469 habitantes, em 2008<sup>17</sup>. Esse serviço recebe, para procedimentos diagnósticos e terapêuticos, os pacientes chagásicos com apresentação clínica mais complexa, encaminhados de outros centros da RMC<sup>3</sup>. Vale observar que o acometimento do coração que se verifica nas formas cardíaca e mista da doença de Chagas tem o maior ônus na determinação da morbimortalidade decorrente dessa doença<sup>18</sup>. Possivelmente, também em razão do sistema de referência e contra-referência entre os serviços de atenção primário e secundária e o GEDoCh, não se tenha observado diferença significativa na distribuição das formas clínicas quando associadas à variável sexo, visto que são encaminhados a esse ambulatório do Hospital de Clínicas da Unicamp tanto mulheres como homens idosos com apresentação clínica mais grave<sup>3</sup>.

Em relação ao número de doenças crônicas associadas à condição de portador da doença de Chagas, convém destacar que, no Brasil, já se constatou que as doenças crônicas crescem de forma muito importante com o passar dos anos: com efeito, em 2003, entre as pessoas de 0 a 14 anos, registrou-se apenas 9,3% de doenças crônicas, porém, entre os idosos este valor atingiu a cifra de 75,5% do grupo, sendo 69,3% entre os homens e 80,2% entre as mulheres<sup>19</sup>. Além disso, também se evidenciou que 64,4% dos idosos tinham duas ou mais doenças crônicas<sup>12</sup>. Ora, no presente estudo registrou-se uma média de 1,30 comorbidades no primeiro período e de 1,48 no segundo período de avaliação, porém esses números referem-se às

doenças associadas ao diagnóstico de doença de Chagas e não apenas ao total de doenças crônicas. Ainda em relação à percentagem de idosos com doenças associadas, constatou-se que no segundo período avaliado nesta pesquisa, os chagásicos tiveram cifra superior ao que se registrou em nível nacional, em 2003, ou seja, 81,2% para os idosos chagásicos e 75,5% para os idosos brasileiros<sup>19</sup>. É preciso considerar, mais uma vez, que os dados brasileiros referem-se ao total de diagnósticos de doenças crônicas, enquanto que neste trabalho faz-se referência ao total de comorbidades em associação com a doença de Chagas crônica. Considerando todos esses aspectos, segundo o que sinaliza esse estudo, o número de comorbidades pode se constituir em um indicador de pior condição de saúde dos idosos portadores de doença de Chagas.

Embora tenha havido um incremento no número de doenças associadas entre o primeiro e segundo períodos, esse não foi significativo. Porém, nesta população de estudo essas doenças crônicas estavam associadas à doença infecciosa crônica previamente instalada, e que na faixa etária considerada só não apresentava quadro clínico manifesto em 18,5% dos 352 chagásicos idosos matriculados no GEDoCh.

Merece destaque na presente pesquisa, o achado de que houve um incremento significativo no número de comorbidades relacionadas ao aparelho cardiocirculatório, confrontando-se o primeiro e segundo períodos de estudo ( $p = 0,03$ ). Em uma pesquisa realizada a partir da análise de dados do Ministério da Saúde, constatou-se que no município de Maringá (PR), entre as décadas de 1970 a 1990, houve um decréscimo na mortalidade por doenças cerebrovasculares (42,5%) e doença isquêmica do coração (34,4%); entretanto, registrou-se aumento expressivo do número de mortes associadas à hipertensão arterial (119%), e, além disso, verificou-se um risco crescente de óbito associado às doenças cardiovasculares, em ambos os sexos, à medida que a idade avança<sup>20</sup>. Por outro lado, outro estudo realizado recentemente com uma amostra de idosos chagásicos assistidos no Ambulatório do GEDoCh, detectou um predomínio de diagnósticos de hipertensão arterial (presente em 56,7% do total) entre as doenças associadas. Sendo assim, pode-se supor que exista um risco de morte mais elevado entre os portadores da doença de Chagas que envelhecem, e que esteja associado à maior ocorrência de doenças cardiovasculares (particularmente à hipertensão arterial)<sup>7</sup>.

Portanto, no presente trabalho verificou-se que, entre chagásicos idosos seguidos em um ambulatório de referência, predominam as mulheres; os portadores de acometimento cardíaco decorrente da doença de Chagas; os indivíduos na faixa etária mais jovem (60 a 70 anos), sendo mais velhos os que estão classificados na forma mista dessa doença; os que apresentam ao menos uma doença crônica associada, particularmente aquelas relacionadas ao aparelho cardiocirculatório. Essas condições sinalizam maior vulnerabilidade dos chagásicos em processo de envelhecimento, condição essa que deverá acentuar-se com o avançar da idade e que merece especial atenção dos administradores e profissionais de saúde

## REFERÊNCIAS

1. Coura JR, Dias JC. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009;104(Suppl 1):31-40.
2. Dias, JCP. O controle da doença de Chagas nos países do Cone Sul. História de uma iniciativa internacional 1991/2001. In: Silveira AC (org). O controle da doença de Chagas nos países do cone sul da América. Uberaba, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro; 2001; p. 145-250.
3. Guariento ME, Alliegro FC, Almeida EA. Doença de Chagas associada a doenças crônicas em pacientes assistidos em ambulatório de hospital universitário. Rev Bras Clin Med 2009;7(2):84-8.
4. Lima e Costa MF, Barreto SM, Guerra HL, et al. Ageing with *Trypanosoma cruzi* infection in a community where the transmission has been interrupted: the Bambuí Health and Aging Study (BHAS). Int J Epidemiol 2001;30(4):887-93.
5. Maia F de O, Duarte YA, Lebrão ML, et al. Risk factors for mortality among elderly people. Rev Saude Publica 2006;40(6):1049-56.
6. Chaimowicz F. Health of Brazilian elderly just before of the 21th century: current problems, forecasts and alternatives. Rev Saude Publica 1997;31(2):184-200.
7. Alves RM, Thomaz RP, Almeida EA, et al. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic disease with Chagas' disease in elderly patients. Rev Soc Bras Med Trop 2009;42(6):622-8.
8. Lima-Costa MF, Castro-Costa E, Uchôa E, et al. A population-based study of the association between *Trypanosoma cruzi* infection and cognitive impairment in old age (the Bambuí Study). Neuroepidemiology 2009;32(2):122-8.
9. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm>. Acessado em 25 de março de 2010.
10. Prata A. Classification of Chagas' infection in humans. Rev Soc Bras Med Trop 1990;23(2):109-13.
11. Dias JC. Chagas disease: transmission control. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009;104(Suppl 1):41-5.
12. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil. 2009. Estudos e Pesquisas. Informação Demográfica e Socioeconômica nº 25. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic\\_sociosau-de/2009/indic\\_saude.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosau-de/2009/indic_saude.pdf). Acessado em 25 de março de 2010.
13. Camarano AA, Kanso S, Leitão e Mello J. Quão além dos 60 poderão viver os idosos brasileiros? In: Camarano AA (org.). Os novos idosos brasileiros: muito além dos 60? Rio de Janeiro: IPEA; 2004. p. 77-105.
14. Barreto AC, Arteaga E, Mady C, et al. Male sex. Prognostic factor in Chagas' disease. Arq Bras Cardiol 1993;60(4):225-7.
15. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med 2006;355(8):799-808.
16. Lima-Costa MF, Guerra HL, Barreto SM, et al. Diagnóstico da situação de saúde da população idosa brasileira: um estudo da mortalidade e das internações hospitalares públicas. Informe Epidemiológico do SUS. 2000;9(1):23-41.
17. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Perfil Regional da Região Metropolitana de Campinas. Disponível em: <http://www.planejamento.sp.gov.br/des/textos8/RMC.pdf>. Acessado em 25 de março de 2010.
18. Rocha MO, Nunes MC, Ribeiro AL. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009;104(Suppl 1):159-66.
19. Veras R, Parahyba MI. Anachronic health care models for the elderly: challenges for the private sector. Cad Saude Publica 2007;23(10):2479-89.
20. Mathias TA, Jorge MH, Laurenti R. Cardiovascular disease in the elderly: analysis of the behavior of mortality in a municipality in the Southern Region of Brazil from 1979 to 1998. Arq Bras Cardiol 2004;82(6):533-50.

# Perfil da terapêutica utilizada em pacientes hipertensos atendidos em hospital público\*

## Profile of therapy used in hypertensive patients treated at the public hospital

Kelly Cristina Borges Tacon<sup>1</sup>, Hugo Campos Oliveira Santos<sup>2</sup>, Luiz Carlos da Cunha<sup>3</sup>, Eduardo Camelo de Castro<sup>4</sup>

\*Recebido do Hospital de Urgências de Goiânia (HUGO). Goiânia, GO.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Estudos evidenciam ser fundamentais o controle e o tratamento da hipertensão, a fim de reduzir eventos cardiovasculares. Estima-se que aproximadamente 30 milhões de brasileiros são atingidos pela doença. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil da terapêutica utilizada em pacientes hipertensos em hospital público, bem como identificar as principais comorbidades associadas conforme o sexo.

**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.

**RESULTADOS:** Foram analisados 103 prontuários de pacientes com média de idade de 59,41 ± 14,12 anos, sendo 52% do sexo feminino. As principais comorbidades associadas ao sexo feminino foram dislipidemia (20%), diabetes *mellitus* e neoplasia (16%). Em contrapartida no sexo masculino foram dislipidemia (25%), doença de Chagas (18%) e neoplasias (16%), porém não houve diferença significativa. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode

ter sido responsável pelo aparecimento de 49 (48%) dos casos diagnosticados de doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular encefálico (AVE), durante o tratamento de HAS ( $p < 0,032$ ). A terapêutica mais utilizada para o tratamento da HAS neste estudo foi à associação de três ou mais medicamentos, sendo os diuréticos (26%), inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECA) 29% e os inibidores adrenérgicos (22%) os mais prescritos na terapia anti-hipertensiva.

**CONCLUSÃO:** A terapêutica mais efetiva continua sendo a prevenção, estar atento aos fatores de risco e buscar sempre a adesão do paciente ao tratamento.

**Descritores:** Doenças cardiovasculares, Hipertensão, Prevalência, Terapêutica.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Studies show that it is essential to control and treatment of hypertension in order to reduce cardiovascular events. It is estimated that approximately 30 million Brazilians are afflicted by disease. The aim of this study was to analyze the profile of the therapy used in hypertensive patients in a public hospital, as well as identify key comorbidities by gender. **METHOD:** This is a descriptive retrospective study, by analyzing medical records of patients treated between May to July 2010 the Cardiology Outpatient Clinic at Hospital de Goiânia (HUGO). We used mean and standard deviation of data for planning and subsequently were treated statistically.

**RESULTS:** We analyzed medical records of 103 patients with mean age 59.41 ± 14.12 years, 52% female. The main comorbidities associated female were dyslipidemia (20%), diabetes *mellitus* and neoplasm's (16%). In contrast in males were dyslipidemia (25%), Chagas disease (18%) and neoplasm's (16%), but differences were not significant. Hypertension may have been responsible for the appearance of 49 (48%) of diagnosed cases of coronary artery disease (CAD), heart failure (CHF) and cerebrovascular accident (CVA) during treatment of hypertension ( $p < 0,032$ ). The most commonly used therapy for the treatment of hypertension in this study was the association of three or more medications, diuretics (26%), inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACEI) 29% and adrenergic inhibitors (22%) were prescribed on antihypertensive therapy.

**CONCLUSION:** A more effective therapy is the prevention, be aware of the risk factors and to always seek the patient's adherence to treatment.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, Hypertension, Prevalence, Therapeutic.

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

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

3. Farmacêutico, Mestre em Fármacos e Medicamentos Químicos e Biologia da Universidade de São Paulo (USP), Doutorado em Fármacos e Medicamentos (USP). Professor da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (UFG). Goiânia, GO, Brasil

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

Apresentado em 17 de novembro de 2010

Aceito para publicação em 27 de janeiro de 2011

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

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das principais doenças do grupo das doenças cardiovasculares (DCV) e nos últimos anos vem crescendo de forma significativa. Aproximadamente 17 milhões de brasileiros são portadores da doença e sua prevalência varia de 22,3% a 43,9% na população adulta<sup>1,2</sup>.

A pressão arterial (PA) é uma variável, linear e contínua<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>.

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, são hipertensos os adultos cuja pressão arterial sistólica (PAS) atinge valores iguais ou superiores a 140 mmHg, e/ou cuja pressão arterial diastólica (PAD) seja igual ou maior que 90 mmHg, em duas ou mais ocasiões, na ausência de medicação anti-hipertensiva<sup>6</sup>.

Apesar do arsenal terapêutico de fármacos para o tratamento, cerca de 10% dos hipertensos têm a sua pressão arterial controlada no Brasil<sup>7</sup>.

A monoterapia pode ser a estratégia anti-hipertensiva inicial para pacientes com hipertensão arterial estágio 1 e com risco cardiovascular baixo a moderado. As classes de fármacos anti-hipertensivos atualmente considerados preferenciais para o controle da PA em monoterapia inicial são: diuréticos, beta-bloqueadores; bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA e bloqueadores do receptor AT1<sup>8</sup>.

Se o resultado da terapia for nulo recomenda-se aumentar a dose, quando não tiver efeito na dose máxima deve-se substituir o medicamento e se a resposta ainda for inadequada devem-se associar dois ou mais medicamentos<sup>8</sup>.

Estudos demonstraram que cerca de dois terços dos casos a monoterapia não foi suficiente para atingir as reduções de pressão previstas<sup>9</sup>.

Existe uma tendência atual para a introdução mais precoce de terapêutica combinada de anti-hipertensivos como primeira medida medicamentosa, sobretudo nos pacientes com hipertensão em estágios 2 e 3 e para aqueles com hipertensão arterial estágio 1, mas com risco cardiovascular alto e muito alto<sup>8</sup>. Pacientes que aderem ao tratamento e não são responsivos nessa situação clínica deverão ser avaliados quanto à presença de fatores que dificultam o controle da PA, tais como ingestão excessiva de sal, álcool, obesidade, uso de fármacos com potencial de elevar a PA, síndrome de apneia obstrutiva do sono e de formas secundárias de hipertensão arterial, procedendo à correção desses fatores<sup>8,10</sup>.

Estudos demonstram que 16% a 50% descontinuam a medicação anti-hipertensiva durante o primeiro ano de uso e um número substancial daqueles que fazem uso da medicação o fazem de modo inadequado<sup>11</sup>.

As principais causas para o abandono do tratamento geralmente são a normalização da pressão arterial, efeitos colaterais das medicações, esquecimento do uso e seu custo<sup>11</sup>.

O presente estudo objetivou conhecer o perfil da terapêutica utilizada no tratamento de pacientes hipertensos, tendo em vista ações preventivas, terapêuticas e assistenciais.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Hospital de Urgências de Goiânia (HUGO), protocolo nº 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. Os critérios de inclusão foram: apresentar diagnóstico de HAS em qualquer estágio; ambos os sexos e sem limite de idade; ter passado, por pelo menos, uma consulta no ambulatório de Cardiologia no ano de 2010. Os prontuários incompletos foram excluídos.

A seleção dos prontuários foi realizada através de consultas realizadas por agendamento dos pacientes no ambulatório de Cardiologia, sendo incluídos 103 prontuários selecionados por conveniência.

O instrumento de pesquisa foi um questionário estruturado com dados sobre o perfil dos medicamentos utilizados para tratamento da hipertensão e comorbidades associadas divididas por sexo. Foram considerados hipertensos adultos acima de 18 anos com diagnóstico de HAS em tratamento.

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. O teste Qui-quadrado foi empregado na comparação de proporções, conforme o número de casos. Para análise dos grupos utilizou-se o teste de Tukey. Considerou-se um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

No presente estudo a média de idade variou de  $59,41 \pm 14,12$  anos, a prevalência foi do sexo feminino (52%) (Tabela 1). A pressão arterial foi classificada de acordo com a V Diretriz Brasileira de Hipertensão (SBC, 2007), onde foram estratificados os pacientes de acordo com a classificação da PA sendo considerados como normotensos, ou seja, pacientes com PA limítrofe (45%), estágio 1 (30%), no estágio 2 (17%) e no estágio 3 (8%), em que se observou em ambos os sexos que a maioria são considerados pacientes normotensos (Gráfico 1).

As principais comorbidades associadas ao sexo feminino foram dislipidemia (20%), diabetes *mellitus* e neoplasia (16%), seguidas por coronariopatias e doenças respiratórias (11%). Em contrapartida no sexo masculino encontrou-se dislipidemia (25%), doença de Chagas (18%), seguidas por neoplasias (16%), porém não houve diferença significativa quando relacionadas às comorbidades em relação ao sexo (Tabela 2). Também foram analisadas separadamente a associação da DAC (49%), IC (32%) e AVE (19%) a HAS, por serem consideradas doenças cardiovasculares

Tabela 1 - Distribuição, por sexo, dos pacientes com hipertensão arterial sistêmica

| Sexo      | Nº de Pacientes | %    |
|-----------|-----------------|------|
| Feminino  | 54              | 52%  |
| Masculino | 49              | 48%  |
| Total     | 103             | 100% |

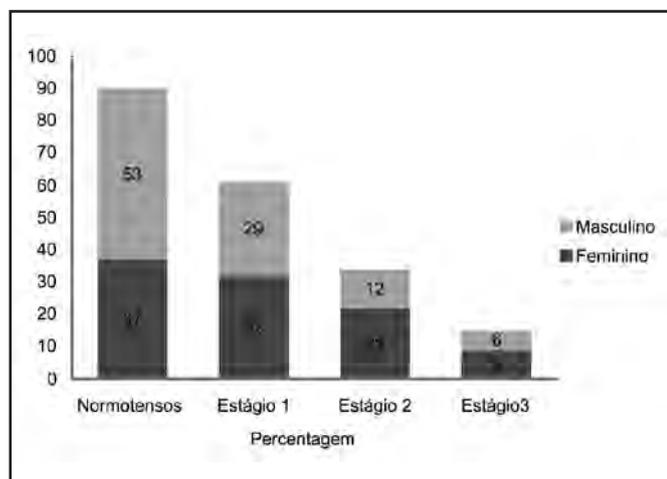


Gráfico 1 – Relação da classificação da pressão arterial de acordo com o sexo

Tabela 2 – Distribuição por sexo das comorbidades associadas à hipertensão.

| Comorbidades                 | Feminino |     | Masculino |     |
|------------------------------|----------|-----|-----------|-----|
|                              | Nº       | %   | Nº        | %   |
| Diabetes <i>mellitus</i>     | 13       | 12  | 10        | 12  |
| Coronariopatias              | 8        | 7   | 7         | 8   |
| A. gastrintestinais          | 6        | 5   | 3         | 3   |
| Doença de Chagas             | 16       | 14  | 5         | 6   |
| Neoplasias                   | 14       | 12  | 10        | 12  |
| Doenças respiratórias        | 3        | 3   | 7         | 8   |
| A. Neurológicas              | 1        | 1   | 3         | 3   |
| Cardiopatias                 | 5        | 4   | 5         | 6   |
| Dislipidemia                 | 22       | 20  | 13        | 15  |
| Doença arterial coronariana  | 15       | 13  | 9         | 10  |
| Insuficiência cardíaca       | 6        | 5   | 10        | 11  |
| Acidente vascular encefálico | 4        | 4   | 5         | 6   |
| Total                        | 113      | 100 | 87        | 100 |

\*Teste Qui-quadrado não significativo.

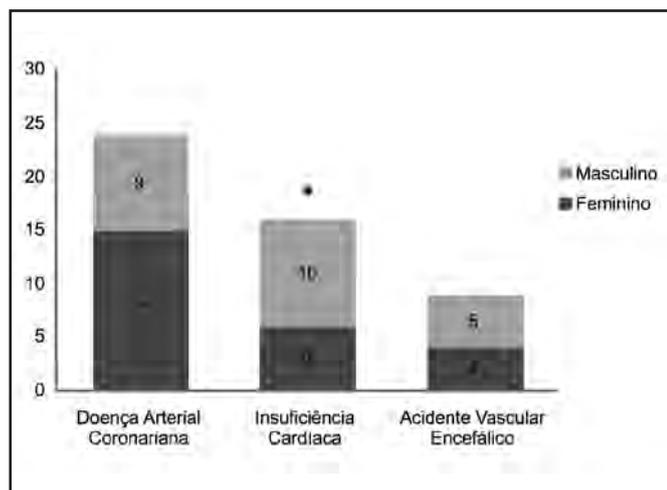


Gráfico 2 – Principais doenças cardiovasculares associadas à hipertensão arterial.

\*Teste Tukey ( $p < 0,032$ ) considerado significativo.

de alta periculosidade quando associadas à hipertensão não controlada. Dos 49 (48%) prontuários avaliados observou-se diferença estatística significativa da IC em relação ao AVE ( $p < 0,032$ ) (Gráfico 2).

Quando analisado o tipo de terapia anti-hipertensiva utilizada, observou-se a associação de três fármacos (25%) (Tabela 3).

Os anti-hipertensivos mais prescritos foram captopril 16% (inibidores da ECA), seguido de hidroclorotiazida 15% (diuréticos tiazídicos) e atenolol 13% (inibidores adrenérgicos – betabloqueadores) (Tabela 4).

Para o tratamento das comorbidades associadas à HAS os medicamentos mais utilizados foram ácido acetilsalicílico (17%), seguido dos antilipêmicos (16%), antiarrítmicos (9%) e antiácidos (8%) (Tabela 5).

Tabela 3 – Tipo de terapia utilizada para o tratamento anti-hipertensivo prescrito aos pacientes

|                               | Nº  | %   |
|-------------------------------|-----|-----|
| Monoterapia                   | 17  | 17  |
| Associação de dois fármacos   | 14  | 14  |
| Associação de três fármacos   | 26  | 25  |
| Associação de quatro fármacos | 25  | 24  |
| Total                         | 103 | 100 |

Tabela 4 – Frequência do princípio ativo dos anti-hipertensivos prescritos aos pacientes

| Princípio Ativo   | Classe Farmacológica                              | Nº  | %   |
|-------------------|---|-----|-----|
| Hidroclorotiazida | Diuréticos tiazídicos                             | 33  | 15  |
| Furosemida        | Diuréticos de alça                                | 13  | 6   |
| Espiro lactona    | Diuréticos poupadores de potássio                 | 10  | 5   |
| Metoprolol        | Inibidores adrenérgicos (betabloqueadores)        | 15  | 7   |
| Carvedilol        | Inibidores adrenérgicos (betabloqueadores)        | 5   | 2   |
| Atenolol          | Inibidores adrenérgicos (betabloqueadores)        | 29  | 13  |
| Captopril         | Inibidor da ECA                                   | 34  | 16  |
| Enalapril         | Inibidor da ECA                                   | 28  | 13  |
| Nifedipina Oros   | Antagonista do canal de cálcio (dihidropiridinas) | 6   | 3   |
| Anlodipino        | Antagonista do canal de cálcio (dihidropiridinas) | 9   | 4   |
| Losartan          | Bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II     | 9   | 4   |
| Valsartan         | Bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II     | 2   | 1   |
| Alisquirreno      | Inibidor direto de renina                         | 4   | 2   |
| Warfarina         | Anticoagulante                                    | 19  | 9   |
| Total             |   | 216 | 100 |

Tabela 5 – Frequência do princípio ativo de fármacos prescritos aos pacientes para tratamento das comorbidades

| Princípio Ativo            | Classe Farmacológica  | Nº  | %   |
|----------------------------|---|-----|-----|
| Ciprofibrato               | Antidislipidêmicos  | 1   | 1   |
| Sinvastatina               | Antidislipidêmicos (Inibidores da HMG-CoA)                            | 26  | 16  |
| Rosuvastatina              | Antidislipidêmicos (inibidores da HMG-CoA redutase)                   | 3   | 2   |
| Glibenclamida              | Hipoglicemiantes (dulfoniluréia)                                      | 8   | 5   |
| Metformina                 | Hipoglicemiantes (niguanidas)   | 9   | 6   |
| Levotiroxina sódica        | Hormônio tireoidiano  | 4   | 3   |
| Domperidona                | Antidopaminérgico   | 3   | 2   |
| Omeprazol                  | Antiácidos (inibidor da bomba ácida gástrica)                         | 13  | 8   |
| Ranitidina                 | Antiácidos e antiulcerosos  | 4   | 3   |
| Digoxina                   | Antiarrítmicos (Digitálico)   | 12  | 8   |
| Amiodarona                 | Antiarrítmicos (Classe III)   | 14  | 9   |
| Ácido acetilsalicílico     | Antiagregante plaquetário e AINES                                     | 29  | 17  |
| Clopidogrel                | Antitrombóticos (inibidor da agregação plaquetária)                   | 6   | 4   |
| Mononitrato de isossorbida | Antianginosos (vasodilatador)   | 5   | 3   |
| Propafenona                | Antiarrítmicos  | 2   | 1   |
| Propatilnitrato            | Antiarrítmicos  | 4   | 3   |
| Salbutamol                 | Broncodilatadores (agonista beta-adrenérgico seletivo)                | 3   | 2   |
| Amitriptilina              | Antidepressivo (tricíclico)   | 3   | 2   |
| Fluoxetina                 | Antidepressivo (inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS)) | 5   | 3   |
| Clonazepam                 | Benzodiazepínicos   | 3   | 2   |
| Total                      |   | 157 | 100 |

## DISCUSSÃO

A prevalência da hipertensão foi no sexo feminino 52%. Estudos realizados corroboram com a predominância no sexo feminino para HAS, representados pela chegada da menopausa, porém a fase que a antecede não existe praticamente nenhuma diferença entre os sexos<sup>12,13</sup>.

A doença de Chagas foi à segunda comorbidade mais frequente no sexo masculino representada por 18%, o que pode ser explicado pelo fato da região centro-oeste ser considerada umas das áreas endêmicas da doença no Brasil<sup>14</sup>. Embora a Organização Mundial de Saúde (OMS) tenha certificado a erradicação da transmissão vetorial, ainda são encontrados pequenos focos endêmicos em território brasileiro, resultante do intenso processo migratório de áreas rurais para urbanas nas últimas décadas.

No presente estudo, os medicamentos prescritos com maior frequência foram os diuréticos 26% (tiazídicos 15%, alça 6% e espironolactona 5%), IECA ou BRA 29% e betabloqueadores 22%. Esses achados mostraram-se condizentes com os resultados de outros estudos, onde são utilizados em terapia combinada para o tratamento da hipertensão<sup>14,15</sup>.

Os IECA e diuréticos tiazídicos foram prescritos com maior frequência, em concordância com as evidências de que a administração associada desses medicamentos promove redução da mor-

talidade e da internação dos pacientes, além de propiciarem alívio significativo dos sintomas congestivos periféricos e sistêmicos<sup>16</sup>. Estudos afirmam que os tiazídicos são prescritos no tratamento da hipertensão através da monoterapia e os IECA são eficazes tanto na monoterapia quanto em associações, sendo indicados nos casos de hipertensão arterial associada ao diabetes *mellitus* e a insuficiência cardíaca<sup>17</sup>.

Os antagonistas dos canais de cálcio representaram 7% dos medicamentos prescritos, sendo que a classe farmacológica dos anlodipinos foi a mais utilizada. Estes dados corroboram com outros estudos onde houve significativa eficácia no tratamento de pacientes hipertensos que apresentavam também insuficiência coronariana e vasculopatia periférica<sup>18</sup>. Estudos realizados observaram que sua administração deve ser bastante criteriosa, sendo administrada somente em hospital e com monitoração da pressão arterial (PA), em casos de emergência hipertensiva<sup>18</sup>.

No presente estudo observou-se a presença de diabetes *mellitus* correspondente a 15% das comorbidades associadas à hipertensão. Estudos relacionados citam tal fato relacionado a um estilo de vida sedentário e inatividade física o que haveria maior predisposição maior para doenças cardiovasculares bem como diabetes *mellitus* tipo 2<sup>19</sup>.

Outro fato marcante foi a presença de dislipidemia como principal comorbidade, tanto para o sexo feminino quanto para o masculino. Esses dados estão de acordo com alguns estudos onde sugerem que mais de 50% dos pacientes hipertensos possuem dislipidemia. Na Europa o número de hipertensos com dislipidemia chega a atingir 35% da população adulta<sup>20</sup>.

O uso de duas classes de anti-hipertensivos, como terapia inicial, tem sido sugerido para aqueles pacientes que apresentam pressão arterial maior que 20 mmHg na sistólica e 10 mmHg na diastólica. Além da ação sinérgica que a associação de anti-hipertensivos permite, a terapia de combinação fixa contrabalança mecanismos hipertensivos que possam surgir<sup>21</sup>. A associação de classes de anti-hipertensivos para o tratamento da hipertensão foi observada no presente estudo, porém os fatores de risco devem ser considerados para que não haja novas comorbidades.

Estatinas são fármacos inibidores da HMG-CoA reductase, com os quais existe maior experiência na redução do colesterol. Neste estudo as estatinas foram os antidislipidêmicos mais utilizados foram sinvastatina (16%) e rosuvastatina (2%) em relação aos ciprofibratos (1%).

Insuficiência cardíaca é a principal causa de internação entre as doenças cardiovasculares, sendo duas vezes mais frequente que as internações por AVE. Ao observar a existência de possível correlação entre DAC, IC e AVE observou-se diferença significativa ( $p < 0,032$ ) da IC em relação ao AVE<sup>2</sup>. Isso leva a pensar que o tratamento inadequado da hipertensão ou descontrole nos fatores de risco (como dislipidemia), podem ser pivôs no surgimento de novas comorbidades, principalmente IC como observado nesse estudo. Tais achados foram condizentes com outros estudos realizados, onde se constatou que a HAS é responsável por 40% das mortes por AVE, 25% por DAC e, ainda, contribui em 40% dos casos de aposentadoria precoce e de absenteísmo no trabalho<sup>6</sup>.

## CONCLUSÃO

Constatou-se que a principal comorbidade foi a dislipidemia em ambos os sexos, o que possivelmente teria levado ao acometimento de outras comorbidades associadas à hipertensão, como DAC, IC e AVE. Quanto à terapêutica anti-hipertensiva prescrita encontram-se os diuréticos, seguidos dos inibidores de enzima conversora de angiotensina II e inibidores adrenérgicos. A associação de três ou mais fármacos foi a opção terapêutica mais utilizada. Os resultados desse estudo podem auxiliar na elaboração de políticas de prevenção de DCV associadas à hipertensão, tendo em vista reduzir sua incidência, possibilitar melhor tratamento com o intuito de diminuir o número de internações, cirurgias e o índice de mortalidade.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas da Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília; 2002.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde – Brasília: Cadernos de Atenção Básica, n.16, série A. Normas e Manuais Técnicos; 2006. p. 58
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
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. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2007;89(3):24-79.
7. Brandão AB, Brandão AA, Magalhães MEC, et al. Epidemiologia da hipertensão arterial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2003;13(1):7-19.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Hipertens* 2010;17(1):18-21.
9. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study, evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003;34(7):1699-703.
10. Shoji VM, Forjaz CLM. Treinamento físico na hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2000;10(6 Suppl A):7-14.
11. Andrade JP, Vilas-Boas F, Chagas H, et al. Epidemiological aspects of adherence to the treatment of hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2002;79(4):375-84.
12. Castro RA, Moncau JEC, Marcopito LF. Hypertension prevalence in the city of Formiga, MG, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(3):334-9.
13. Ramos JN, Damacena LC, Stringhini MLF, et al. Perfil socioeconômico, antropométrico, bioquímico, e estilo de vida de pacientes atendidos no programa “controle de peso”. Brasília: Comunic Ciênc Saúde 2006;17(3):185-92.
14. Braga JC, Reis F, Aras R, et al. Clinical and therapeutics aspects of heart failure due to Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 2006;86(4):297-302.
15. Cline CM, Boman K, Holst M, et al. The management of heart failure in Sweden. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):373-6.
16. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277(9):739-45.
17. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77.
18. Brunner HR, Ménard J, Waeber B, et al. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations. *J Hypertens* 1990;8(1):3-19.
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.
20. Schmierer ES, Ruilope LM. Blood pressure control in patients with comorbidities. *J Clin Hypertens* 2008;10(8):624-31.
21. Sousa MG, Pimenta ES, Borelli FAO. Interações e associações medicamentosas no tratamento da hipertensão – Combinações fixas. *Rev Bras Hipert* 2009;16(4):237-41.

# Peniscopia no rastreamento das lesões induzidas pelo papilomavirus humano\*

## *Peniscopy in screening lesions induced by human papilloma virus*

José Humberto Belmino Chaves<sup>1</sup>, Thaysa Kelly Barbosa Vieira<sup>2</sup>, Jimycarlisson dos Santos Ramos<sup>3</sup>, Antônio Fernando de Sousa Bezerra<sup>2</sup>

\*Recebido do Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (PTGIC-HUPAA), Maceió, AL.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O impacto da infecção pelo papilomavirus (HPV) no homem é um problema médico que carece de informações confiáveis sobre sua epidemiologia, etiopatogenia e correlação com o quadro anatomoclínico da mulher. O objetivo deste estudo foi o de descrever os aspectos epidemiológicos e clínicos das lesões induzidas por HPV em parceiros de mulheres com diagnóstico de HPV que foram submetidos à peniscopia.

**MÉTODO:** Aplicou-se o método descritivo retrospectivo por meio de questionário estruturado no atendimento a 1890 pacientes submetidos à peniscopia, em ambulatórios do Sistema Único de Saúde (SUS), em Maceió, AL, entre março de 2004 e abril de 2009.

**RESULTADOS:** A peniscopia foi positiva em 119 pacientes (6,3%) e 49 (41%) apresentaram confirmação histológica para HPV. Não se teve acesso ao exame de biologia molecular para o HPV. Dos 119 casos confirmados anatomopatologicamente tiveram como indicação de peniscopia por apresentar parceira com HPV. A faixa etária de maior acometimento foi de 20 a 39 anos (1295 casos); 40 a 76 anos (554 casos); 16 a 19 anos (554 casos). O local de maior frequência da lesão peniana foi o prepúcio interno (31% casos); púbis (14,3%); prepúcio externo (10%); corpo (18,8%); glande (10,4%) e períneo escrotal (13%).

**CONCLUSÃO:** A peniscopia com biópsia dirigida para estu-

do anatomopatológico permitiu de modo eficiente e acessível, o diagnóstico e tratamento das lesões induzidas por HPV nos homens, prevenindo a forma verrucosa da doença. A faixa etária em que predominou a infecção foi a de 20 a 30 anos, com idade média de 34,5 anos. O local mais frequente da lesão foi o prepúcio interno. Recomenda-se maior investimento público na assistência e o uso de métodos contraceptivos de barreira.

**Descritores:** Papilomavirus humano, Peniscopia.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The impact of infection with human papillomavirus (HPV) in humans is a medical problem that lacks reliable information about its epidemiology, pathogenesis and correlation with clinical knowledge about the woman. This study aimed to describe the epidemiological and clinical aspects of the lesions induced by human papillomavirus (HPV) in partners of women diagnosed as HPV carriers, who underwent peniscopy.

**METHOD:** It was applied a retrospective descriptive method through a structured questionnaire during the attendance of 1890 patients who underwent peniscopy, in ambulatories of the Sistema Único de Saúde (SUS), in Maceió, AL, between March 2004 and April 2009.

**RESULTS:** Peniscopy was positive in 119 men (6.3%) and 49 (41%) presented histological confirmation for the HPV. There was no access to the molecular biology exam to HPV. Of 119 anatomopathologically confirmed cases there was indication of peniscopy because of presenting a female partner with HPV. The age in which was observed the major involvement was between 20 and 39 years (1295 cases); 40 and 70 years (554 cases); 16 and 19 years (554 cases). The most frequent location for the penile lesion were the inner prepuce (31% cases); pubis(14.3%); outer prepuce (10%); body (18.8%); glans (10.4%) and perineal scrotal (13%).

**CONCLUSION:** Peniscopy with directed biopsy to the anatomopathological study of the lesion, enabled in an efficient and accessible way, the diagnosis and treatment of the lesions induced by the HPV in men, preventing the verrucous form of the disease. The age in which the HPV predominates is between 20 and 30 years, with a mean age of de 34.5. The most frequent location for the lesion was shown to be in the inner prepuce. It is recommended greater public investments in the assistance to the use of contraceptive methods.

**Keywords:** Human papillomavirus, Peniscopy.

1. Professor Assistente de Ginecologia do Departamento de Saúde da Mulher da Universidade Federal de Alagoas e da Faculdade de Medicina da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas; Presidente da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia - Capítulo de Alagoas. Maceió, AL, Brasil

2. Graduandos do Curso de Medicina da Universidade Federal de Alagoas. Maceió, AL, Brasil

3. Professor Adjunto do Setor de Patologia Geral da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas e da Faculdade de Medicina da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas. Maceió, AL, Brasil

Apresentado em 22 de novembro de 2010

Aceito para publicação em 26 de janeiro de 2011

Endereço para correspondência:

Dr. José Humberto Belmino Chaves

Universidade Federal de Alagoas

Faculdade de Medicina, Campus A. C. Simões

Av. Lourival Melo Mota, s/n Tabuleiro dos Martins

57072-970 Maceió, AL.

E-mail: jhbchaves@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## INTRODUÇÃO

A infecção genital por papilomavirus humano (HPV) é uma das doenças sexualmente transmissíveis mais frequentes, acometendo cerca de 30% da população sexualmente ativa e é considerada uma lesão precursora para carcinogênese do trato genital<sup>1-7</sup>. Na década de 1950 foi descrita pela primeira vez sua transmissão ao ser verificada a presença de verrugas genitais em esposas de soldados que voltavam da guerra da Coreia, onde haviam mantido relações com mulheres nativas, nas quais era alta a prevalência de condilomatose genital<sup>2</sup>.

Sendo assim, a principal via de transmissão para o HPV é através do contato sexual, podendo ocorrer após uma única relação sexual com um parceiro infectado<sup>7,8</sup>. Entretanto, gestantes infectadas pelo HPV podem transmitir para o feto durante a gestação ou no momento do parto<sup>7,8</sup>.

Desta forma, após o contágio, a ação viral está na dependência de diversos fatores, tais como o comportamento sexual, a multiplicidade de parceiros, o uso do contraceptivo oral, o tabagismo, a gravidez e as alterações na imunidade celular<sup>2,4,7-10</sup>.

O HPV infecta tanto as mucosas quanto os tecidos cutâneos, podendo ser classificado segundo seu tropismo como mucosotrópicos ou cutaneotrópicos<sup>2,10</sup> podendo ser dividido quanto ao risco oncogênico em alto, médio e baixo<sup>1,2,7-9</sup>. O potencial carcinogênico do HPV é relacionado a duas proteínas virais, E6 e E7, as quais são capazes de interagir com proteínas que regulam o ciclo celular e que atuam como supressoras de tumores, como a p53 e pRb<sup>9-11</sup>. Essa interação provoca a degradação e inativação das proteínas celulares, o que conduziria à transformação, imortalização celular, e posteriormente, à formação de neoplasias<sup>9</sup>.

Segundo dados populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), aplicando a projeção da literatura mundial estima-se que no Brasil haja de 3 a 6 milhões de homens infectados pelo HPV. Respeitando-se as diferenças populacionais e metodológicas, a prevalência do DNA-HPV no sexo masculino tem sido descrita entre 3,6% e 84%. Os maiores índices (63% - 84%) foram detectados em homens frequentadores de clínicas de DST. A faixa etária mais atingida pela população está entre 18 e 28 anos de idade<sup>3,7,8</sup>.

A infecção genital pelo HPV pode ser clínica, subclínica e latente<sup>3,6,7,12</sup>. Independente do sexo, a forma clínica é facilmente detectada, ao contrário das formas subclínica e latente que precisam de métodos que auxiliem o diagnóstico. A forma subclínica constitui a mais frequente apresentação do HPV no homem<sup>3</sup> e o aumento de sua incidência se deve a fatores como hábitos do hospedeiro, interação hospedeiro-agente, métodos terapêutico/preventivos precários e aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos, como a colposcopia na área da ginecologia e a peniscopia na área de urologia.

Para que possa ser feito o diagnóstico no sexo masculino deve-se levar em consideração dados do histórico do paciente, exame físico metuculoso, com avaliação da presença ou não de fimose, de ectopias uretrais e principalmente os cuidados de higiene<sup>2</sup>. Quanto aos exames complementares, pode-se utilizar: peniscopia com inspeção pelo ácido acético a 5%, biópsia com histopatologia, detecção pela biologia molecular (reação em cadeia da polimerase, teste de hibridização molecular, imuno-histoquímica<sup>2,8,12</sup>).

As lesões causadas pelo HPV, no homem, podem ser clínica, subclínica e latente<sup>3,6,7,12</sup>, afetar o trato geniturinário desde a genitália externa até o trato urinário superior e a região perianal.

Quanto a sua localização, concentra-se frequentemente no pênis, na região do prepúcio interno (60% a 90%), no corpo (8% a 55%) e na glande (1% a 20%), sendo encontrado ainda no escroto entre 5% a 20% dos casos. A uretra é um reservatório natural para o HPV, a infecção ocorre mais frequentemente nos 2 cm distais, incluindo a fossa navicular e pode apresentar-se clinicamente como mácula ou verruga que se exteriorizam pelo meato<sup>13,14</sup>.

Apesar do câncer de pênis não ser comum, contudo encontrou-se risco aumentado para o seu desenvolvimento na presença de fatores como: fimose, balanopostite, líquen escleroatrófico, tratamento com corticoide de alta potência e fotoquimioterapia com ultravioleta A. A literatura faz referência ao tabagismo em relação com o câncer de pênis como sendo dose-dependente<sup>8</sup>.

A peniscopia com aplicação do ácido acético na pele da genitália masculina tem sido utilizada como extensão da prática ginecológica para detecção das lesões induzidas pelo HPV no homem, particularmente as subclínicas, que não são visíveis a olho nu<sup>3</sup>.

O exame é realizado com um aumento entre 14 e 16 vezes, precedido da colocação de ácido acético a 5% que provoca a vasoconstricção, coagulação temporária de proteínas, conferindo a coloração branca em áreas ricas em proteínas, tornando-o branco-opaco<sup>2,3,14</sup>. Essa coagulação apenas é visível se a quantidade de proteínas nas células for grande, fato observado na presença de replicação viral<sup>2,7</sup>. O exame pode ser complementado pelo azul de toluidina a 1%<sup>3</sup>, por ser um corante vital, impregna somente células ricas em proteínas<sup>3,14</sup> apara o encontro de efeitos HPV induzidos a associação possivelmente aumenta as chances de percepção das lesões<sup>14</sup>, nas áreas de interesse.

A peniscopia permite visualizar: lesões acuminadas verrucosas clássicas, incluindo lesões mínimas; lesões papulares que podem exibir além do aspecto papular, pontilhados vasculares visíveis em graus variáveis, ou simplesmente uma reação acetopositiva; lesões planas acetopositivas<sup>3</sup>. Esse método é pouco específico e o diagnóstico final é confirmado pela avaliação histopatológica em tecidos de biópsia em cerca de 30% a 65% dos parceiros<sup>3,8,15</sup>. São consideradas como sugestivas de presença de vírus quando apresentam as seguintes características: coilocitose, multinucleação, diplopia ou poliploidia; hiperromasia e disceratose<sup>3,9,13</sup>. A detecção do HPV no homem apresenta algumas limitações técnicas. Ressalte-se que a identificação do HPV é mais difícil devido ao epitélio estratificado escamoso não queratinizado no órgão genital masculino<sup>16</sup>, além disso, a higiene do pênis imediatamente antes da consulta pode levar a decréscimo no número de células contaminadas, e não se pode excluir a contaminação durante a relação sexual com parceira infectada, o que resultaria em exame falso-negativo<sup>3</sup>.

Ao contrário do que ocorre entre as mulheres, ainda não há associação significativa entre a infecção pelo HPV e os tumores do trato geniturinário masculino<sup>3,17</sup>. Estudos afirmam que o homem deve ser visto, principalmente, como reservatório do vírus e perpetuador da infecção em suas parceiras<sup>1-3,15</sup>, pois é no trato genital feminino que a infecção pelo HPV tem maior risco de levar ao estabelecimento de lesões malignas<sup>1</sup>, porém afirma-se que nenhum parceiro sexual de mulher infectada com HPV pode ser

responsabilizado pela reinfecção da mulher<sup>16</sup>.

Apesar dos autores referirem que a avaliação do parceiro não tem apresentado associação com uma redução no número de recidivas, nem parece ter influência na história natural da doença em sua parceira<sup>4,8</sup>, permanece um questionamento se é necessário fazer uma avaliação no parceiro de uma mulher com HPV e o momento de solicitá-lo.

O exame do pênis complementando o rastreamento da lesão induzida pelo HPV parece ter um cunho muito mais esclarecedor em relação ao casal, do que mesmo diagnóstico, pois o número de resultados negativos tem demonstrado que o diagnóstico de lesões por HPV nos homens poderia se associar à ocorrência de recidivas, com o tempo livre de doença ou com o grau das lesões recidivadas<sup>8</sup>.

O objetivo deste estudo foi descrever aspectos epidemiológicos e clínicos das lesões induzidas por *papilomavirus* (HPV) em homens, cujas parceiras tinham diagnóstico de infecção pelo papiloma vírus humano. Sobretudo analisar a indicação do exame clínico, antecedentes, idade, avaliação da parceira e resultado do anatomopatológico obtido por peniscopia em ambulatórios do Sistema Único de Saúde (SUS), em Maceió-Alagoas.

## MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) (Processo n° 9579/10-05), respeitando-se as normas para pesquisas envolvendo seres humanos estabelecidas pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, seguindo os princípios éticos da Declaração de Helsinki, realizou-se este estudo descritivo retrospectivo por meio de questionário estruturado no atendimento a 1890 pacientes do sexo masculino, submetidos à peniscopia, em ambulatórios do SUS, em Maceió, AL, no período de março de 2004 a abril de 2009.

Realizou-se uma busca ativa em laudos de peniscopia e de anatomopatológico de peniscopia disponíveis nos arquivos de prontuários médicos da Maternidade Escola Santa Mônica e do Pam Salgadinho em Maceió, AL.

Foram analisadas variáveis sócio-demográficas, indicação do exame clínico, antecedentes, idade, avaliação da parceira, local da realização do exame, o laudo da peniscopia, resultado anatomopatológico. Os dados obtidos serão analisados estatisticamente através do programa de computador software Epi-Info, versão 6.04d, sendo utilizado na preparação e exploração, por meio de frequências e tabelas.

## RESULTADOS

A idade média da população era em média 34,5 anos, sendo o mais novo com 16 anos e o mais velho com 76 anos. A faixa etária entre 20 e 39 anos respondeu por 67,5% de todos os exames de peniscopia (Gráfico 1).

Quanto às indicações médicas para peniscopia pode-se afirmar que a categoria mais frequente foi de mulheres com diagnóstico de infecção por HPV ou neoplasia, com 859 (70%) casos, e a segunda categoria foi de doenças sexualmente transmissíveis (DST) com 214 (7%) casos. Em ambos os casos, os homens adultos com 20 a 39 anos foram mais submetidos ao exame com 704 (66%) casos

nas duas categorias de indicação mais frequentes (Gráfico 2).

O exame complementar da parceira que mais gerou indicação de peniscopia foi a anatomia patológica em 707 (94%) casos. Nestes, 443 (63%) casos foram representados por homens com idade entre 20 e 39 anos e 249 (35%) casos de homens com idade superior a 40 anos (Gráfico 3).

Assim como na literatura, o prepúcio foi o local mais acometido pelas lesões, respondendo por 40% de todos os casos (440), sendo o prepúcio interno acometido em 341 (31%) e o externo em 99 (9%) vezes. Os homens com idades entre 20 e 39 anos responderam por 740 (67%) casos com lesões no prepúcio enquanto os homens com mais de 40 anos responderam por 314 (30%) (Gráfico 4).

As lesões acetonegativas foram diagnosticadas em 1096 (58%) homens, as acetopositivas em 605 (32%), o condiloma em 170 (9%) e as úlceras em apenas 19 (1%). A faixa etária mais acometida por lesões acetonegativas foi de homens com 20 a 39 anos com 1266 (67%) casos (Gráfico 5).

No exame anatomopatológico e o diagnóstico de HPV foi realizado em 49 (41%) casos. Complementarmente, 70 (59%) exames resultaram em diagnósticos inespecíficos ou raros. Os homens com idades entre 20 e 39 anos foram mais acometidos

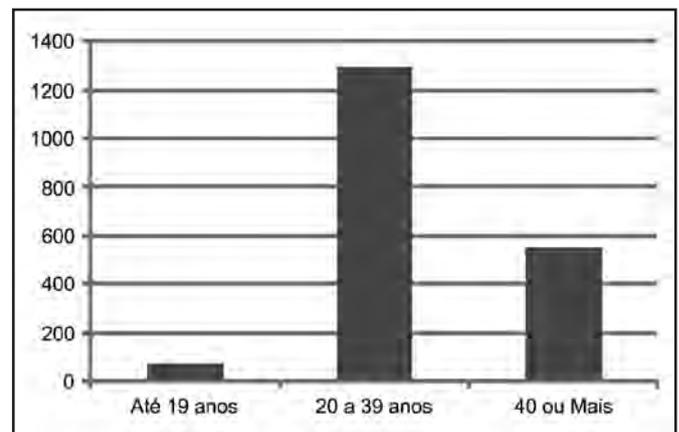


Gráfico 1 – Distribuição dos homens examinados por faixas etárias.

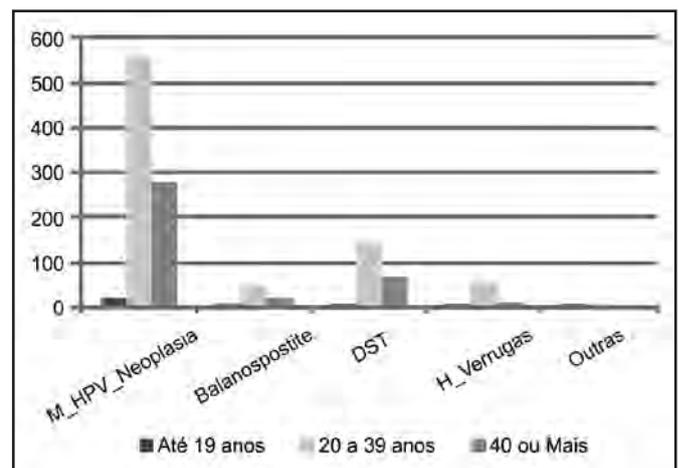


Gráfico 2 – Distribuição por indicação da peniscopia e faixas etárias.

M\_HP\_V\_Neoplasia = mulher com diagnóstico de infecção pelo HPV ou neoplasia do colo uterino; DST = doença sexualmente transmissível; H\_Verrugas = homem com verrugas no pênis.

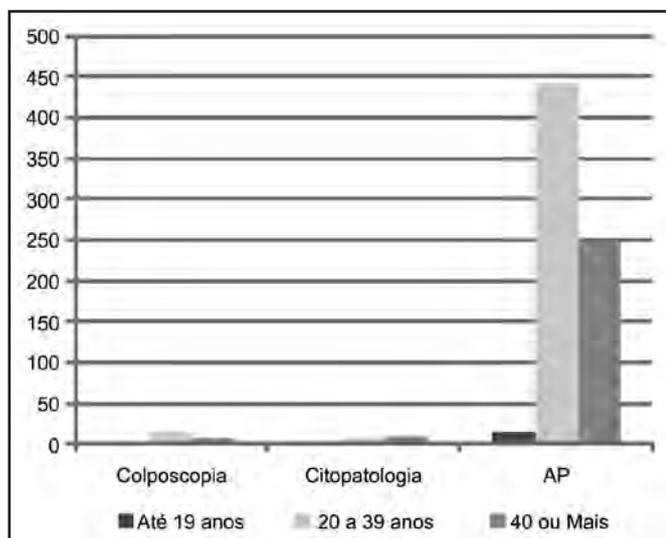


Gráfico 3 – Distribuição por origem do exame da parceira por faixas etárias do homem.

AP = exame anatomopatológico.

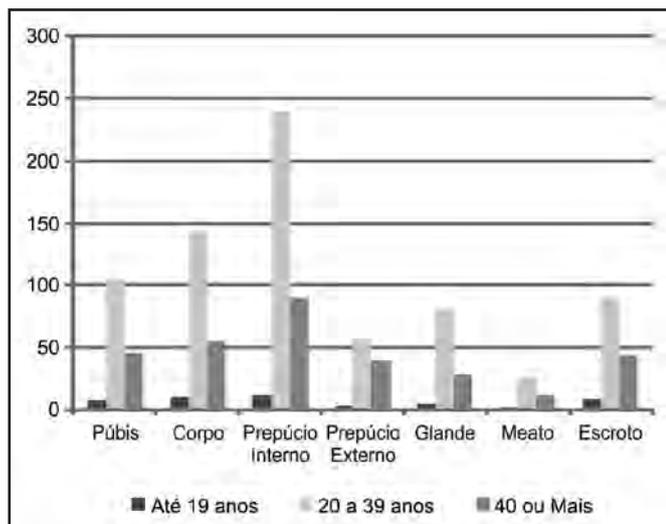


Gráfico 4 – Distribuição do local da lesão na genitália masculina pelas faixas etárias.

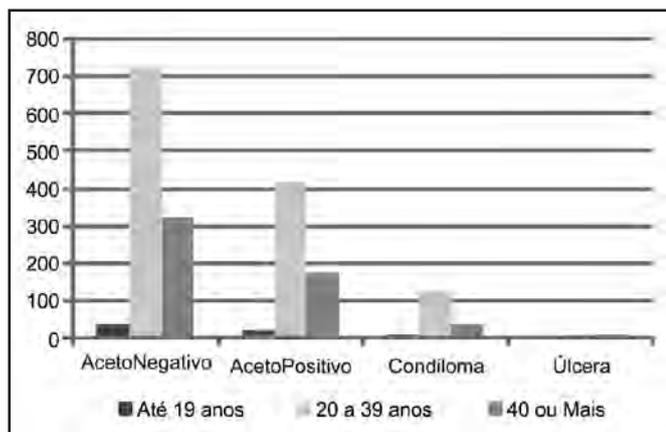


Gráfico 5 – Distribuição da conclusão da peniscopia por faixas etárias.

AcetoNegativa = reação com ácido acético negativa; AcetoPositivo = reação com ácido acético positiva.

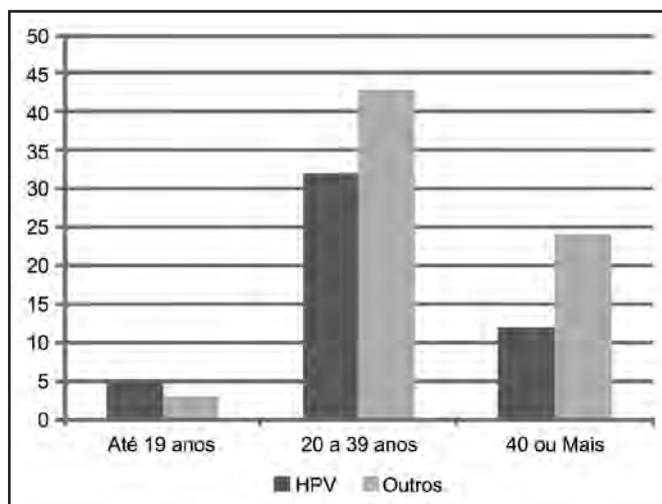


Gráfico 6 – Distribuição da conclusão do exame anatomopatológico por faixas etárias.

pelo HPV, 32 (43%) casos, quando comparados com homens com mais de 40 anos que foram acometidos em 12 (33%) casos. Esta diferença de acometimento pelo HPV entre estas duas faixas etárias não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,3$ ) mais indicou um risco 1,49 vezes maior de acometimento pelo HPV entre os homens mais jovens (limite de confiança de 95% entre  $0,60 < OR < 3,72$ ) (Gráfico 6).

## DISCUSSÃO

A infecção genital por papilomavirus humano é uma das doenças sexualmente transmissíveis mais frequentes. A faixa etária entre 20 e 39 anos respondeu por 67,5% de todos os exames de peniscopia (1295 casos), o que corrobora os dados da literatura que afirma que a faixa etária mais atingida pela população está entre 18 e 28 anos de idade<sup>3,7,8</sup>.

Aspectos morfológicos sugestivos de infecção peniana pelo HPV foram encontrados pela histopatologia em 49 (2,6%) casos. O achado de lesões induzidas por HPV não foi significativamente associado ao diagnóstico da infecção pelo HPV na parceira sexual. A utilização da colposcopia e a ocorrência de infecção pelo HPV é frequentemente descrita como método diagnóstico para lesões na mulher. Da mesma forma, nos homens parece ser a peniscopia um método para rastreamento das lesões induzidas por HPV<sup>6</sup>. Diferentemente do que foi observado no presente estudo.

É também relatado que quanto maior o número de parceiras sexuais, maior a chance de encontrar infecção pelo HPV no homem<sup>6</sup>. Observou-se neste estudo, que o fato de o homem apresentar mais de uma parceira foi suficiente para aumentar em três a quatro vezes as chances de diagnóstico de infecção por HPV, independentemente do número de parceiras relatadas.

A frequência de infecção encontrada foi relativamente baixa em comparação com os índices já relatados, mas este estudo incluiu parceiros de mulheres com HPV, neoplasia intraepitelial<sup>19</sup>. Sabe-se que a neoplasia intraepitelial é um evento mais tardio na evolução das lesões induzidas por HPV. Parece que a cura espontânea de lesões no homem é mais frequente que na mulher<sup>7</sup>, o que explicaria a baixa taxa de detecção nos parceiros de mulheres com neoplasia

intracervical (NIC), ou seja, lesão de baixo ou de alto grau.

Outros fatores que também justificam menor porcentagem de diagnósticos de lesões por HPV nos homens estudados foi a utilização de atipia coilocitótica como critério único para diagnóstico histopatológico, sendo que este achado no homem parece ser focal e menos frequente<sup>2,15</sup>. A avaliação peniscópica foi realizada livre de processo inflamatório por balanopostites inespecíficas, diminuindo em muito a presença de lesões acetobranças<sup>15</sup>.

Acredita-se que o tempo de latência e a regressão espontânea dependem da resposta imunológica<sup>7</sup>, que pode tornar-se deficiente por influência do tabagismo, outras doenças, estresse físico ou psicológico. Na prática diária parece haver o surgimento de lesões ou recidivas relacionadas intimamente ao grau de estresse que o casal sofre diante do diagnóstico da infecção pelo HPV.

Desta forma, o médico tem um papel importante na orientação do casal, deixando claro o caráter endêmico desta infecção e seu baixo potencial de complicações naqueles que fazem o seguimento preventivo básico, amenizando o impacto do diagnóstico de uma DST no relacionamento do casal e enfatizando uma reavaliação na qualidade de vida.

Os antecedentes de DST, fatores de risco descritos na literatura<sup>6</sup>, não estiveram associados com as lesões induzidas por HPV nesta população. Apesar do antecedente de DST não ter estado associado com infecção pelo HPV, encontrou-se este antecedente em 214 casos, o que poderia justificar uma pesquisa das doenças mais prevalentes em parceiros de mulheres com neoplasia intraepitelial cervical<sup>19,20</sup>.

As imagens peniscópicas não apresentam uma correlação importante com os achados histopatológicos, pois a reação ao ácido acético é inespecífica e não permite diferenciar um condiloma plano de uma neoplasia intraepitelial, podendo ser realizadas biópsias cujo resultado é negativo e que talvez sejam desnecessárias em até 50% dos casos<sup>4,6,8,9,17,18</sup>. Encontrou-se por peniscopia 119 achados sugestivos de anormalidade, destes 21 (18%) foram compatíveis com achados histológicos inespecíficos. 49 (41%) apresentaram alterações histológicas sugestivas de infecção pelo HPV. Nas demais 49 (41%), o achado histopatológico descrito foi a hiperqueratose que traduz um espessamento e proliferação epitelial; ambos não relacionados com alteração citopática pelo HPV. Tendo sido descrito por alguns autores como "cicatriz" ou por ação viral prévia sem atividade atual<sup>2,18</sup>. Esta hipótese poderia ser observada oportunamente através de pesquisa de DNA viral por técnicas de biologia molecular<sup>21,22</sup>.

Ressalte-se que o mais importante é sempre a avaliação clínica, pois permite o tratamento da lesão induzida pelo HPV, entretanto se após o tratamento não houver lesões visíveis na peniscopia, o homem será considerado tratado para a lesão, entendendo-se que apresenta um potencial de baixo risco para transmissão do HPV ou de vir a desenvolver uma lesão precursora para câncer de pênis<sup>5,7,18</sup>.

O grau de lesão na mulher não apresentou associação significativa com o achado de lesões induzidas por HPV no homem. Apesar dos parceiros, teoricamente, terem tido contato com o mesmo tipo de HPV de seu cônjuge, a manifestação clínica e histológica da infecção por HPV é imprevisível, sofrendo influências da resposta imunológica e da região acometida. Enquanto a zona de transformação do colo uterino é o local de maior risco oncogêni-

co, verificou-se baixa incidência de câncer no pênis<sup>7,8</sup>. Neste estudo não foram observados nenhum achado de neoplasia intraepitelial de pênis em parceiro de mulher com diagnóstico de HPV. Apesar de o homem ser um importante fator na disseminação do HPV, a frequência de lesões induzidas por HPV em parceiros de mulheres com neoplasia intraepitelial genital é baixo. Outro ponto importante é se a avaliação do homem por meio da peniscopia teria algum impacto no tratamento e seguimento destas mulheres<sup>10,18</sup>. As lesões acetonegativas foram diagnosticadas em 1096 (58%) homens, as acetopositivas em 605 (32%), condiloma em 170 (9%) e úlceras em 19 (1%).

## CONCLUSÃO

Os resultados obtidos sugerem que a infecção genital pelo HPV precisa ser abordada como um problema do casal. Segundo Teixeira e col.<sup>15</sup>, o momento ideal de encaminhamento destes parceiros de risco parece ser por ocasião do diagnóstico inicial na mulher, confirmado na histopatologia<sup>23</sup>.

No grupo estudado a confirmação anatomopatológica da infecção pelo HPV ocorreu em 49 (2,6%) casos. Desta forma a remoção de tecido contribuiu para o tratamento e efetivo diagnóstico. Além de proporcionar uma adequada orientação ao casal. Podendo-se, desta forma, esclarecer ao cônjuge que a lesão por HPV pode ser decorrente de infecção ocorrida há anos e que o seu curso, na maioria dos casos, é benigno, afastando-se o temor de câncer<sup>24</sup>. Com isso, procura-se criar um quadro psicológico positivo, gerando tranquilidade e confiança, resultando em auxílio na cura e mantendo a harmonia conjugal.

## REFERÊNCIAS

1. Cavalcanti SMB, Carvalho MOO, Souza E, et al. Estudo da prevalência de papilomavírus humanos em lesões do trato genital masculino. *DST J Bras Doenças Sex Transm* 2001;13(2):27-31.
2. Mendonça ML, Netto JC. Importância da infecção pelo papilomavírus humano em pacientes do sexo masculino. *DST J Bras Doenças Sex Transm* 2005;17(4):306-10.
3. Antunes AZ, Lyra R, Calado AA, et al. Prevalência de coilocitose em biópsias penianas de parceiros de mulheres com lesões genitais induzidas pelo HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004;26(7):557-62.
4. Teixeira JC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por papilomavírus humano (HPV). *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002;24(5):315-20.
5. Hossne RS. Prevalência de papiloma vírus (HPV) perianal assintomático em pacientes portadores de HPV genital tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. *Rev Bras Coloproct* 2008;28(2):223-6.
6. Magi JC, Rodrigues MRS, Moreno WD, et al. A Importância da anosscopia de alta resolução para o diagnóstico do papilomavírus humano anorretal na forma subclínica, das lesões anais intraepiteliais e do carcinoma "in situ" anal. *Rev Col Bras Cir* 2004;31(1):39-45.
7. Buosil L, Oliveira LFC. A abordagem do parceiro de mulheres diagnosticadas com HPV. *Monografia (especialização) – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal*, 2007. p. 1-33.
8. Nicolau SM. Papilomavírus humano (HPV): diagnóstico e tratamento. *Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina*. 2002;1-19.
9. Silva RR, Bezerra CA, Borelli M, et al. Diagnóstico de infec-

- ção por HPV: avaliação crítica da peniscopia. *Arq Méd ABC* 2000;23(1/2):21-3.
10. Souto R, Falhari JPB, Cruz AD. O papilomavírus humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. *Rev Bras Cancerol* 2005;51(2):155-160.
  11. Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, et al. Human papillomavirus and penile cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV typing and clinical features. *Int Braz J Urol* 2008;34(4):467-76.
  12. Rosenblatt C, Lucon AM, Pereyra EAG, et al. Papilomavírus humano em homens – “triar ou não triar” – uma revisão. *Einstein* 2004;2(3):212-6.
  13. Rombaldi RL, Serafini EP, Villa LL, et al. Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia. *Braz J Med Biol Res* 2006;39(2):177-87.
  14. Silva HA, Silveira LMS, Franca GS, et al. A citopatologia uretral como ferramenta na detecção de efeito citopático do papilomavírus humano (HPV) em pacientes com peniscopia característica de infecção viral. *RBAC* 2008;40(1):69-71.
  15. Teixeira JC, Santos CC, Derchain SFM, et al. Lesões induzidas por papilomavírus humano em parceiros de mulheres com neoplasia intra-epitelial do trato genital Inferior. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1999;21(8):431-7.
  16. Giraldo PC, Eleutério J Jr, Cavalcante DI, et al. The role of high-risk HPV-DNA testing in the male sexual partners of women with HPV-induced lesions. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2008;137(1):88-91.
  17. Carvalho NS, Kannenberg AP, Munaretto C, et al. Associação entre HPV e câncer peniano: revisão de literatura. *DST- J bras Doenças Sex Transm* 2007;19(2):92-5.
  18. Reis AAS, Paula LB, Paula AAB, et al. Aspectos clínico-epidemiológicos associados ao câncer de pênis. *Ciê Saúde Coletiva* 2010;15(Suppl 1):1105-11.
  19. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Van Den Brule AJ, et al. Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(3):351-7.
  20. Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol* 2004;193(1):35-44.
  21. Aynaud O, Ionesco M, Barrasso R. Cytologic detection of human papillomavirus DNA in normal male urethral samples. *Urology* 2003;61(6):1098-101.
  22. Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, et al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *J Infect Dis* 2004;189(4):677-85.
  23. Bleeker MC, Berkhof J, Hogewoning CJ, et al. HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of penile lesions. *Br J Cancer* 2005;92(8):1388-92.
  24. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. The male role in cervical cancer. *Salud Publica Mex* 2003;45(Suppl 3):S345-53.

# Prevalência de sintomas depressivos em estudantes de Medicina\*

## Prevalence of depressive symptoms in medical students

Nathália Gaspar Vallilo<sup>1</sup>, Roberto Danzi Júnior<sup>1</sup>, Rafael Gobbo<sup>1</sup>, Neil Ferreira Novo<sup>2</sup>, Carlos von Krakauer Hübner<sup>3</sup>

\*Recebido Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Sorocaba, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Diversos estudos revelam que os estudantes de Medicina são altamente suscetíveis ao aparecimento de quadros depressivos. Essa maior predisposição parece estar relacionada a diferentes fatores ao longo do curso. A depressão, além de causar grande sofrimento psíquico, pode levar a prejuízos no desempenho acadêmico e nos relacionamentos sociais. O objetivo deste estudo foi verificar a prevalência de sintomas depressivos entre os estudantes de Medicina e avaliar como eles se comportam de acordo com o sexo, idade e período do curso.

**MÉTODO:** O estudo foi realizado no segundo semestre de 2009 com 400 alunos devidamente matriculados no curso de Medicina. Os alunos foram divididos em três grupos distintos: o grupo A formado por alunos do 1º e 2º anos, o grupo B por alunos do 3º e 4º anos e o grupo C por alunos do 5º e 6º anos. Foi utilizado o **Inventário de Depressão de Beck que é uma medida de autoavaliação dos sintomas da depressão.**

**RESULTADOS:** A idade média foi de 22,56 anos e a pontuação média geral de 5,77, sendo 5,11 para os homens e 6,29 para as mulheres. As três questões com maior pontuação foram as de número 8, 5 e 17.

**CONCLUSÃO:** Autoacusação, culpa e fadiga foram os três sintomas depressivos de maior frequência com alta concordância entre os grupos. Não houve diferença significativa em relação à quantidade de sintomas depressivos presentes entre os três grupos.

**Descritores:** Alunos de Medicina, Depressão, Inventário de depressão de Beck.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Several studies show that medical students are highly susceptible to the onset of depression. This increased predisposition seems to be related to different stressors throughout the course. Depression, besides causing great psychological distress, may lower academic performance and social relationships. The aim of this study is to identify the prevalence of depressive symptoms among medical students of the Medical School and assess how they change according to gender, age and period of the course.

**METHOD:** The study was conducted during the second half of 2009 with 400 students duly enrolled in medical school. Students were divided into three different groups. Group A is formed by students of the 1st and 2nd year, group B for students in 3rd and 4th year students and group C for the 5th and 6th years. We used the Beck Depression Inventory: a self-assessment of depressive symptoms

**RESULTS:** The mean age was 22.56 years and the overall average score was 5.77, and 5.11 for men and 6.29 for women. The three questions highest scored were questions 8, 5 and 17.

**CONCLUSION:** Self-blame, guilt and fatigue were the most frequent among the depressive symptoms - with high agreement between groups. There was no significant difference in the quantity of depressive symptoms among the three groups.

**Keywords:** Beck depression inventory, Depression, Medical students.

### INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno de humor que deve ser diagnosticado e tratado adequadamente. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020, a depressão está projetada para ocupar o segundo lugar no *ranking* dos “anos de vida perdidos ajustados por incapacidade” (Disability Adjusted Life Years - DALY) para todas as idades e sexos<sup>1</sup>.

Os sintomas clínicos da depressão, de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-IV)<sup>2</sup> e o Código Internacional de Doenças (CID-10)<sup>3</sup> são humor depressivo, tristeza, perda de interesse ou prazer, perda ou ganho de peso significativo, insônia (no início, na metade ou no final do sono) ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada, indecisão ou capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se e pensamentos de morte recorrentes.

Não é difícil encontrar indivíduos em estado depressivo com diminuição do rendimento no estudo, no trabalho e em seus afaze-

1. Graduandos de Medicina (6º ano) da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Sorocaba, SP, Brasil

2. Professor de Estatística da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Sorocaba, SP, Brasil

3. Professor de Psiquiatria da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Sorocaba, SP, Brasil

Apresentado em 10 de novembro de 2010

Aceito para publicação em 31 de janeiro de 2011

Endereço para correspondência:

Nathália Gaspar Vallilo

Praça Dr. José Ermírio de Moraes, 290

18030-095 Sorocaba, SP

Fone: (11) 9941-1822

E-mail: nathalian1@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

res cotidianos. Muitas vezes por não conhecerem as manifestações da doença, acabam não procurando ajuda especializada e convivem neste estado por um longo período de tempo<sup>4</sup>.

Diversos estudos revelam que os estudantes de medicina são altamente suscetíveis ao aparecimento de quadros depressivos<sup>5-9</sup>. Alguns estudos demonstraram a existência de diferentes agentes estressores ao longo do curso universitário e que esses dependem do nível em que o aluno se encontra (início, meio ou final de curso)<sup>10-16</sup>. Essa maior predisposição parece estar relacionada a diferentes fatores estressores ao longo do curso como perda da liberdade pessoal, alto nível de exigência do curso, sentimento de desumanização, falta de tempo para o lazer, forte competição existente entre os colegas e o próprio contato com pacientes<sup>17,18</sup>.

A depressão, além de causar grande sofrimento psíquico, pode levar a prejuízos no desempenho acadêmico e nos relacionamentos sociais<sup>19</sup>. Outros fatores intimamente relacionados à depressão são o abuso de drogas<sup>20</sup> e o suicídio. Alguns estudos indicam elevado risco de suicídio entre os universitários em geral, particularmente entre os estudantes de Medicina<sup>21</sup>, sendo esta a segunda causa mais comum de morte, perdendo somente para os acidentes automobilísticos<sup>22</sup>.

O objetivo deste estudo foi verificar a prevalência de sintomas depressivos entre os estudantes de Medicina e avaliar como eles se comportam de acordo com o sexo, idade e período do curso.

## MÉTODO

Após aprovação do Comitê de Ética do *Campus* de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Processo nº 0012.0.154.000-09), realizou-se este estudo no segundo semestre de 2009, com todos os alunos devidamente matriculados no curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, *Campus* Sorocaba, que se dispuseram a participar após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e preenchimento do questionário.

Os alunos foram divididos em três grupos distintos. O grupo A formado por alunos do 1º e 2º anos, o grupo B por alunos do 3º e 4º anos e o grupo C por alunos do 5º e 6º anos.

O questionário utilizado é padronizado e autoaplicável, chamado inventário de depressão de Beck (IDB), que é uma medida de autoavaliação dos sintomas da depressão. Ele consiste em 21 afirmações que variam de intensidade de 0 a 3, com uma pontuação final que pode variar de 0 a 63. Os itens referem-se a sintomas de caráter afetivo, cognitivo e somático. Os itens de caráter afetivo, 1, 4, 10, 11 e 12 representam os seguintes sintomas respectivamente: tristeza, falta de satisfação, crises de choro, irritabilidade e retração social. Os itens de caráter cognitivo, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14 e 20, avaliam os seguintes parâmetros: pessimismo, sensação de fracasso, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusações, ideias suicidas, indecisão, distorção da imagem corporal e preocupação somática. Os itens somáticos, 15, 16, 17, 18, 19 e 21, correspondem à inibição para o trabalho, distúrbios do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, diminuição da libido (Anexo 1).

O ponto de corte utilizado seguiu os padrões propostos por Kendall e são compostos por: 0-14 pontos correspondem à normalidade, 15-20 pontos encaixam-se no quadro de disforia e pontuação maior que 20 indica depressão.

Para a análise dos resultados foram aplicados os seguintes testes: 1- Qui-quadrado com o objetivo de comparar os sexos feminino e masculino em relação às condições de normalidade, quanto à depressão, para os grupos de escores 0-14; 15-20; 21-63. 2- Análise de Variância de Kruskal-Wallis com a finalidade de comparar os grupos A, B e C em relação aos escores de cada uma das 21 questões. 3- Análise de Variância de Friedman com o objetivo de comparar, em separado para os grupos A, B e C, os escores atribuídos a cada uma das 21 questões do questionário. Em todos os testes fixou-se o nível de significância em 0,05 ou 5%.

## RESULTADOS

Foram entrevistados 400 alunos do curso de Medicina, que corresponde a 62% do total. Nesta amostra, a idade média foi de 22,56 anos, com média de 22,63 anos para os homens e 22,51 anos para as mulheres. Já com relação à pontuação, encontrou-se uma média geral de 5,77 pontos, sendo 5,11 para os homens e 6,29 para as mulheres.

O grupo A foi formado por 129 alunos, sendo que destes, 77 mulheres e 52 homens. A mediana da idade para este grupo foi calculada em 20 anos, sendo que a média para ambos os sexos foi de 20 anos. O escore total do questionário para o grupo A foi de 6,27 pontos, sendo que o máximo encontrado foi de 34 pontos e o mínimo de zero ponto.

Já o grupo B contou com 169 alunos, 88 mulheres e 81 homens, com mediana calculada em 22 anos, sendo que a média para os homens foi de 23 anos e para as mulheres de 22 anos. O total escore deste grupo foi de 5,3 pontos, com máximo de 30 pontos e mínimo de zero ponto.

Por fim, o grupo C com 102 alunos, sendo 59 mulheres e 43 homens. A mediana da idade calculada foi de 24 anos, sendo que a média das idades para os homens foi de 24 anos e para as mulheres foi de 25 anos. O total escore calculado foi de 5,8 pontos, com máximo de 19 pontos e mínimo de zero ponto.

Em relação às questões com maiores pontuações, no grupo A encontraram-se, em ordem decrescente, as questões 8, 5 e 17, que correspondem a autoacusações, sensação de culpa e fadiga, respectivamente. No grupo B, as questões 17, 8 e 5, que correspondem à fadiga, autoacusações e sensação de culpa. No grupo C, as questões 8, 17 e 5 que correspondem à autoacusações, fadiga e sensação de culpa. Ao calcular a concordância das respostas dadas pelos três grupos encontrou-se alta e significativa concordância entre os grupos, mostrando coeficiente de concordância de Kendall  $w = 0,94$  com  $X^2 = 56,40$  ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 1).

Com o objetivo de comparar os grupos em relação à presença dos sintomas elaborou-se o gráfico 1.

Separando por sexo os três grupos de estudo (A, B e C) observou-se que no grupo A 7 pessoas apresentaram disforia (4 homens e 3 mulheres), enquanto 5 pessoas apresentaram depressão (3 homens e 2 mulheres). No grupo B 5 pessoas apresentaram disforia (3 homens e 2 mulheres), ao passo que 6 pessoas apresentaram notas compatíveis com depressão (4 homens e 2 mulheres). Por sua vez, o grupo C apresentou 6 pessoas com notas indicativas de disforia (4 homens e 2 mulheres) e 5 pessoas com indicação de depressão (4 homens e 1 mulher). Não houve diferença estatística entre os grupos. Os dados completos estão dispostos na tabela 2.

Tabela 1 – Distribuição em ordem decrescente das questões (Q) com maior pontuação

|     | Alunos do 1º e 2º anos | Alunos do 3º e 4º anos | Alunos do 5º e 6º anos |
|-----|------------------------|------------------------|------------------------|
| 1º  | 8                      | 17                     | 8                      |
| 2º  | 5                      | 8                      | 17                     |
| 3º  | 17                     | 5                      | 5                      |
| 4º  | 16                     | 11                     | 11                     |
| 5º  | 11                     | 16                     | 16                     |
| 6º  | 15                     | 15                     | 4                      |
| 7º  | 20                     | 12                     | 12                     |
| 8º  | 7                      | 20                     | 7                      |
| 9º  | 13                     | 13                     | 15                     |
| 10º | 4                      | 14                     | 1                      |
| 11º | 1                      | 4                      | 10                     |
| 12º | 12                     | 7                      | 13                     |
| 13º | 19                     | 6                      | 24                     |
| 14º | 10                     | 10                     | 17                     |
| 15º | 6                      | 19                     | 19                     |
| 16º | 2                      | 1                      | 6                      |
| 17º | 14                     | 18                     | 21                     |
| 18º | 18                     | 2                      | 2                      |
| 19º | 3                      | 3                      | 3                      |
| 20º | 9                      | 21                     | 18                     |
| 21º | 21                     | 9                      | 9                      |

Nas comparações por questões não foi possível identificar nenhuma diferença significativa entre as respostas dadas pelos alunos dos três grupos. Os dados estão dispostos na tabela 3.

Tabela 3 - Alunos de medicina segundo o resultado (p) da comparação dos grupos A, B e C, para cada um dos itens do questionário.

| Número da Questão | Significado da Questão       | Índice de Significância (p-valor) |
|-------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 1                 | Tristeza                     | 0,18                              |
| 2                 | Pessimismo                   | 0,48                              |
| 3                 | Sensação de fracasso         | 0,82                              |
| 4                 | Falta de Satisfação          | 0,31                              |
| 5                 | Sensação de culpa            | 0,38                              |
| 6                 | Sensação de punição          | 0,86                              |
| 7                 | Autodepreciação              | 0,42                              |
| 8                 | Autoacusação                 | 0,33                              |
| 9                 | Ideias suicidas              | 0,77                              |
| 10                | Crises de choro              | 0,70                              |
| 11                | Irritabilidade               | 0,08                              |
| 12                | Retração Social              | 0,60                              |
| 13                | Indecisão                    | 0,90                              |
| 14                | Distorção da imagem corporal | 0,60                              |
| 15                | Inibição para o trabalho     | 0,50                              |
| 16                | Distúrbio do Sono            | 0,80                              |
| 17                | Fadiga                       | 0,72                              |
| 18                | Perda de apetite             | 0,74                              |
| 19                | Perda de peso                | 0,71                              |
| 20                | Preocupação Somática         | 0,26                              |
| 21                | Diminuição da libido         | 0,67                              |

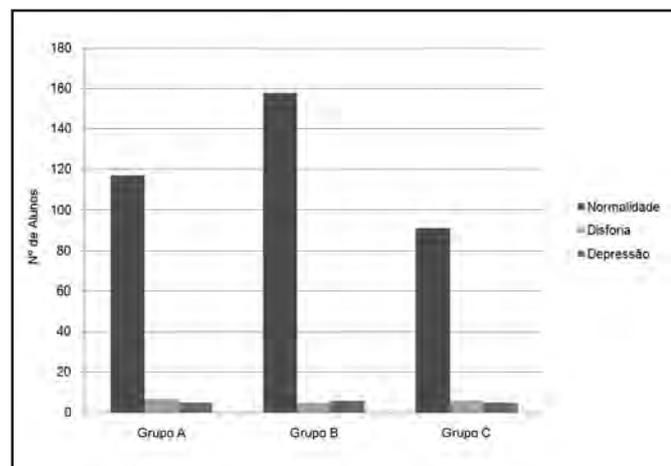


Gráfico 1 – Alunos dos grupos A, B e C, segundo a frequência dos diagnósticos considerados.

BDI = Beck Depression Inventory

Tabela 2 – Distribuição dos alunos quanto aos pontos obtidos no BDI = Beck Depression Inventory

| Grupos | Normalidade (0-14) |       |        |       | Disforia (15-20) |      |        |      | Depressão (>20) |      |        |      |
|--------|--------------------|-------|--------|-------|------------------|------|--------|------|-----------------|------|--------|------|
|        | Mulheres           |       | Homens |       | Mulheres         |      | Homens |      | Mulheres        |      | Homens |      |
|        | N                  | %     | N      | %     | N                | %    | N      | %    | N               | %    | N      | %    |
| A      | 70                 | 54,30 | 47     | 36,50 | 4                | 3,10 | 3      | 2,30 | 3               | 2,30 | 2      | 1,50 |
| B      | 81                 | 47,90 | 77     | 45,60 | 3                | 1,80 | 2      | 1,20 | 4               | 2,30 | 2      | 1,20 |
| C      | 51                 | 50,00 | 40     | 39,20 | 4                | 2,00 | 2      | 2,00 | 4               | 3,90 | 1      | 1,00 |
| Total  | 202                |       | 161    |       | 11               |      | 4      |      | 11              |      | 5      |      |

$\chi^2 = 2,765$  (p = 0,25)

$\chi^2 = 2,045$  (p = 0,35)

$\chi^2 = 0,485$  (p = 0,78)

## DISCUSSÃO

É consenso que existem inúmeros estudos que focam a presença de sintomas depressivos em estudantes universitários. Neste estudo apenas os estudantes de Medicina foram avaliados, enquanto encontrou-se na literatura estudos direcionados a diversas áreas do conhecimento, como Psicologia e Farmácia<sup>23-25</sup>. Cavestro e Rocha<sup>26</sup> analisaram os sintomas depressivos entre três cursos da área da saúde: Medicina, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. Os estudos de Bourque e Beaudette<sup>27</sup> e Gotlib<sup>28</sup> não discriminaram os cursos analisados.

Neste estudo, 62% dos alunos do curso foram analisados e divididos entre três grupos de acordo com as séries. Este esquema de agrupamento foi proposto por Baldassin e col.<sup>29</sup>, que dividiu o número de universitários de Medicina em 3 amostras: básico (1º e

2º anos), intermediário (3º e 4º anos), internato (5º e 6º anos). Já Porcu, Fritzen e Helber<sup>30</sup> separaram os alunos em seis amostras independentes, correspondentes a cada uma das séries do curso.

Com relação à diferença de proporção entre os sexos, no presente estudo, a proporção de mulheres foi superior a de homens (56% e 44%) seguindo a tendência demonstrada em outros estudos<sup>23,25,27,28</sup>. Já com relação à idade, a média geral nesta análise foi de 22,56 anos, índice superior ao encontrado na literatura<sup>24,25,27,31</sup>. Não se notou desproporção significativa entre a idade média dos estudantes masculinos e femininos nesta análise: 22,63 e 22,51 anos, respectivamente.

Neste estudo houve maior participação do sexo feminino. Mesmo assim, embora haja uma diferença significativa, 8,5% *versus* 3,7%, não houve diferença estatística significativa quanto à presença de depressão entre os estudantes em relação ao sexo, mas vale salientar que existe na literatura maior prevalência de sintomas depressivos em mulheres, tanto no meio acadêmico como na população em geral<sup>17,23,28,30</sup>.

A pontuação geral média neste estudo foi de 5,77. Este escore mostra-se inferior ao obtido em outros estudos analisados<sup>23,25,27,28,31</sup>. Há uma discreta disparidade na pontuação média entre os sexos, com o escore médio entre as mulheres maior que entre os homens, uma vez que a pontuação média foi de 6,29 *versus* 5,11. Esta inclinação é também demonstrada em outros estudos<sup>23,28,31</sup>, porém nesta análise tal diferença não se mostrou estatisticamente significativa. Em contrapartida Porcu, Fritzen e Helber<sup>30</sup> encontrou maior prevalência de sintomas depressivos entre os homens.

Com relação aos grupos propostos por este estudo, observou-se maior pontuação entre os integrantes do grupo A, que totalizaram 6,27 pontos *versus* 5,3 e 5,8 pontos dos grupos B e C, respectivamente. Estes dados diferem dos obtidos por Baldassin e col.<sup>29</sup>, que mostraram maiores pontuações no BDI durante o período de internato em comparação com os outros períodos do curso. No presente estudo, apesar da propensão de maior prevalência de sintomas depressivos entre os alunos que se encontram nos extremos, as diferenças entre os dados apresentados não se mostraram significantes. A tendência de diminuição da prevalência dos sintomas depressivos no meio do curso com elevação na chegada do extremo final é demonstrada por Porcu, Fritzen e Helber<sup>30</sup>.

Ao estratificar os grupos, encontrou-se, em ordem decrescente, maior prevalência de depressão no grupo C, A e B, respectivamente. Do grupo A para o grupo B, tal valor diminuiu de 3,8% para 3,5%, enquanto que do grupo B para o grupo C, esse número saltou de 3,5% para 4,9%. Apesar de não haver diferença estatística entre esses grupos, a trajetória do aluno durante a escola médica justifica esses valores. Inicialmente, existe uma fase de euforia com mudanças no estilo de vida, alta exigência das disciplinas e principalmente pela transição da ciência básica para a prática clínica. Posteriormente, segue-se um período de melhora, até que surge novamente uma fase de angústia pela expectativa de aprovação nas provas de residência médica, maior responsabilidade que vão assumir com a entrada no mercado de trabalho e pelas limitações do conhecimento médico<sup>30,32</sup>.

Em comparação com estudos que utilizaram o BDI, o percentual de estudantes de Medicina depressivos encontrados neste estudo (12,2%) está abaixo daqueles encontrados em outros estudos<sup>29,30</sup>. Tal diferença parece ter como causa o ponto de corte estabelecido como parâmetro para depressão. No caso de Porcu, Fritzen

e Helber<sup>30</sup>, os pontos de corte adotados foram 0-3 (nenhum ou mínimo); 4-7 (leve); 8-15 (moderado); 16 ou mais (grave). Já no de Baldassin e col.<sup>29</sup>, zero-9 (nenhum ou mínimo); 10-16 (leve); 17-29 (moderado); maior que 30 (grave).

O ponto de corte estabelecido por Kendall e col.<sup>33</sup>, confirmado por Gorestein e Andrade<sup>34</sup> e que foi usado neste estudo, parece ser mais adequado à literatura atual, uma vez que a amostra utilizada não possui o diagnóstico de depressão definidos pelos CID-10 ou DSM-IV. Outros estudos com universitários não médicos e jovens do ensino médio, que também utilizaram o BDI, encontram escores superiores a este estudo<sup>25,27</sup>. Entre os universitários não médicos, acredita-se que durante a graduação apesar de haver um enfoque na promoção de saúde, não há o desenvolvimento de potenciais de vida como o aumento das habilidades pessoais, autoestima e satisfação no viver, que são pré-requisitos para uma vida saudável<sup>35</sup>. As questões com maior significância nos três grupos foram 5, 8 e 17, que correspondem à sensação de culpa, autoacusação e fadiga. Enquanto os itens cognitivos (culpa e autoacusação) podem estar associados à presença de sintomas negativos, medo e insegurança<sup>31</sup>, o item somático (fadiga) pode relacionar-se a maior exigência do próprio curso provocando noites mal dormidas, ausência de suporte familiar e de amigos, confronto com a morte e redução das atividades de prazer<sup>36-38</sup>. Não se observaram diferenças significativas ao comparar cada questão entre as respostas dadas pelos alunos dos três grupos, o contrário do que foi encontrado em outro estudo<sup>29</sup>. Mesmo sabendo que o uso de antidepressivos entre os estudantes é bastante comum<sup>39,40</sup> e que isso poderia ser um fator de confusão para os resultados obtidos, o foco deste estudo não levou em consideração o uso destes medicamentos, ainda mais que a automedicação é frequente nesse meio<sup>41</sup> e, portanto se tornaria difícil saber se os alunos que fazem uso deste tipo de medicação o faziam sob prescrição médica ou como automedicação.

Apesar de não ser um dos objetivos do estudo, ao contrário do que é encontrado na literatura<sup>24</sup>, o item 9, referente a ideias suicidas, foi o que obteve menor pontuação no BDI para os grupos B e C, não sendo superado apenas pela questão referente à diminuição da libido (item 21) no grupo A. Contudo, este é um tema bastante preocupante, pois o suicídio é a segunda causa de morte entre os estudantes de Medicina, perdendo apenas para os acidentes, como mostram outros estudos<sup>42,43</sup>. Sendo assim, estudos envolvendo estudantes com sintomas depressivos mostram-se importante, uma vez que se não forem identificados e tratados corretamente, poderá haver um alto grau de morbidade e mortalidade, especialmente através do suicídio.

## CONCLUSÃO

Neste estudo não houve diferença significativa em relação à quantidade de sintomas depressivos presentes entre os três grupos, ao contrário do que era esperado antes da sua realização. Também não houve diferença significativa em relação à quantidade de sintomas depressivos presentes quando comparado em relação ao sexo. Foi encontrado o mesmo número de pessoas com depressão nos três grupos, independente do sexo.

Autoacusação, culpa e fadiga foram os três sintomas depressivos de maior frequência, com alta concordância entre os grupos, como demonstrado pelos valores significantes encontrados na comparação.

Anexo 1 – Questionário

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.

1. Eu me sinto triste.
2. Estou sempre triste e não consigo sair disso.
3. Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.

1. Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2. Acho que nada tenho a esperar.
3. Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3. 0 Não me sinto um fracasso.

1. Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2. Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3. Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.

1. Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2. Não encontro um prazer real em mais nada.
3. Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5. 0 Não me sinto especialmente culpado.

1. Eu me sinto culpado às vezes.
2. Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3. Eu me sinto sempre culpado.

6. 0 Não acho que esteja sendo punido.

1. Acho que posso ser punido.
2. Creio que vou ser punido.
3. Acho que estou sendo punido.

7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.

1. Estou decepcionado comigo mesmo.
2. Estou enojado de mim.
3. Eu me odeio.

8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.

1. Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
2. Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3. Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

9. 0 Não tenho quaisquer ideias de me matar.

1. Tenho ideias de me matar, mas não as executaria.
2. Gostaria de me matar.
3. Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. 0 Não choro mais que o habitual.

1. Choro mais agora do que costumava.
2. Agora choro o tempo todo.
3. Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.

1. Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
2. Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
3. Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.

12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.

1. Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
2. Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
3. Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.

1. Adio minhas decisões mais do que costumava.
2. Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
3. Não consigo mais tomar decisões.

14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.

1. Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2. Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3. Considero-me feio.

15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.

1. Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2. Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
3. Não consigo fazer nenhum trabalho.

16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.

1. Não durmo tão bem quanto costumava.
2. Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
3. Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.

17. 0 Não fico mais cansado que de hábito.

1. Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2. Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3. Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18. 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.

1. Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2. Meu apetite está muito pior agora.
3. Não tenho mais nenhum apetite.

19. 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.

1. Perdi mais de 2,5 Kg.
  2. Perdi mais de 5,0 Kg.
  3. Perdi mais de 7,5 Kg.
- Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos:  
SIM ( ) NÃO ( )

20. 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.

1. Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
2. Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
3. Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21. 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.

1. Estou menos interessado por sexo que costumava.
2. Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3. Perdi completamente o interesse por sexo.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Mental Health Home. Disponível em: [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/). Acesso em 21/07/2010.
2. DSM - IV. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Porto Alegre: Artes Médicas; 1994.
3. CID-10. **Classificação Internacional das doenças e problemas relacionados à saúde**. São Paulo: EDUSP; 1997.
4. Furegato ARF, Silva EC, Campos MC, et al. Depressão e autoestima entre acadêmicos de enfermagem. *Rev Psiquiatr Clín* 2006;33(5):239-44
5. Clark DC, Zeldow PB. Vicissitudes of depressed mood during four years of medical school. *JAMA* 1988;260(19):2521-8.
6. Mosley TH Jr, Perrin SG, Neral SM, et al. Stress, coping, and well-being among third-year medical students. *Acad Med* 1994;69(9):765-7.
7. Dyrbye LN, Thomas MR, Eacker A, et al. Race, ethnicity, and medical student well-being in the United States. *Arch Intern Med* 2007;167(19):2103-9.
8. Dahlin ME, Runeson B. Burnout and psychiatric morbidity among medical students entering clinical training: a three year prospective questionnaire and interview-based study. *BMC Med Educ* 2007;7:6.
9. Baldassin S. O desgaste no internato - o nascimento do *coping* de um médico. In: Guimarães KBS, (editor). *Saúde mental do médico e do estudante de Medicina*. 1ª ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2007. p. 51-60.
10. Hahn MS, Ferraz MPT. Características da clientela de um programa de saúde mental para estudantes universitários brasileiros. *Rev ABP-APAL* 1998;20(2):45-53.
11. Lloyd C, Gartrell NK. Psychiatric symptoms in medical students. *Compr Psychiatry* 1984;25(6):552-65.
12. Millan LR, Rossi E, De Marco OLN. A procura espontânea de assistência psicológica pelo estudante de medicina. *Rev ABP-APAL* 1995;17(1):11-6.
13. Millan LR, Barbedo MF. Assistência psicológica ao aluno de medicina: o início de uma experiência. *Rev Bras Educ Méd* 1988;12(1):1-40.
14. Millan LR, Arruda PC. Psychological assistance to medical students : 21 years of experience. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54(1):90-4.
15. Millan LR. A saúde mental do estudante de medicina. *Rev Bras Med Psicossomática*. 1997;1:135-140.
16. Pepitone-Arreola-Rockwell F, Rockwell D, Core N. Fifty-two medical student suicides. *Am J Psychiatry* 1981;138(2):198-201.
17. Moro A, Valle JB, Lima LP. Sintomas depressivos nos estudantes de medicina da Universidade da Região de Joinville (SC). *Rev Bras Educ Méd* 2005;29(2):97-102.
18. Montoya LM, Gutiérrez JA, Toro BE., Briñón MA, Rosas E, Salazar LE. Depresión en estudiantes universitarios y su asociación con el estrés académico. *Rev CES Med* 2010;24(1):7-17.
19. Rodrigues RS, Santos SC, Cataldo Neto A et al. Depressão em alunos de medicina. *Acta Médica* 2006; 27:374-380.
20. Chiapetti, N, Serbena CA. Uso de álcool, tabaco e drogas por estudantes da área de saúde de uma Universidade de Curitiba. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2007;20(2):303-13
21. Ross M. Suicide among physicians. A psychological study. *Dis Nerv Syst* 1973;31(3):145-50.
22. Rimmer J, Halikas JA, Schuckit MA. Prevalence and incidence of psychiatric illness in college students: a four year prospective study. *J Am Coll Health* 1982;30(5):207-11.
23. Tanaka-Matsumi J, Kameoka VA. Reliabilities and concurrent validities of popular self-report measures of depression, anxiety, and social desirability. *J Consult Clin Psychol* 1986;54(3):328-33.
24. Muran JC, Kassino H, Ross S, et al. Irrational thinking and negative emotionality in college students and applicants for mental health services. *J Clin Psychol* 1989;45(2):188-93.
25. Lightfoot SL, Oliver JM. The Beck inventory: psychometric properties in university students. *J Pers Assess* 1985;49(4):434-6.
26. Cavestro JM, Rocha FL. Prevalência de depressão entre estudantes universitários. *J Bras Psiquiatr* 2006;55(4):264-7.
27. Bourque P, Beaudette D. Étude Psychométrique du questionnaire de dépression de beck auprès d'un échantillon d'étudiants universitaires Francophones. *Can J Behavioral Sci* 1982;14(3):211-8.
28. Gotlib IH. Depression and general psychopathology in university students. *J Abnorm Psychol* 1984;93(1):19-30.
29. Baldassin S, Alves TC, de Andrade AG, et al. The characteristics of depressive symptoms in medical students during medical education and training: a cross-sectional study. *BMC Med Educ* 2008;8:60.
30. Porcu M, Fritzen CV, Helber C. Sintomas depressivos nos estudantes de medicina da Universidade Estadual de Maringá. *Rev Psiquiatr Prat Med* 2001;34(1):2-6.
31. Baldassin SP, Martins LC, Andrade AG; Traços de ansiedade entre estudantes de medicina. *Arq Med ABC* 2006;31(2):27-31.
32. Cataldo Neto A, Cavalet D, Bruxel DM, et al. O estudante de medicina e o estresse acadêmico. *Rev Med PUCRS* 1998;8(1):6-12.
33. Kendall PC, Hollon SD, Beck AT, et al. Issues and Recommendations Regarding Use of the Beck Depression Inventory. *Cognit Ther Res* 1987;11(3):289-99
34. Gorenstein C, Andrade LHS. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clín* 1998;25(5):245-50.
35. Elias WS, Murphy RJ. The case for health promotion programs containing health care costs: a review of the literature. *Am J Occup Ther* 1986;40(11):759-63.
36. Buela-Casal G, Miró E, Lániz MI, et al. Relation between habitual sleep duration and depressed mood state: Somatic versus cognitive symptoms. *Int J Clin Health Psychol* 2007;7(3):615-31.
37. Swami V, Chamorro-Premuzic T, Sinniah D, et al. General health mediates the relationship between loneliness, life satisfaction and depression. A study with Malaysian medical students. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007;42(2):161-6.
38. Hirata FC, Lima MC, de Bruin VM, et al. Depression in medical school: the influence of morningness-eveningness. *Chronobiol Int* 2007;24(5):939-46.
39. Istilli PT, Miasso AI, Padovan CM, et al. Antidepressants: knowledge and use among nursing students. *Rev Lat Am Enfermagem* 2010;18(3):421-8.
40. Cunha MAB, Neves AAF, Moreira ME, et al. Transtornos psiquiátricos menores e procura por cuidados em estudantes de Medicina. *Rev Bras Educ Méd*. 2009;33(3):321-8.
41. Aquino DS, Barros JAC, Silva MDP. A automedicação e os acadêmicos da área de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva* 2010;15(5):2533-8.
42. Simon HJ. Mortality among medical students, during 1947-67. *J Med Educ* 1968; 43:(11)1175-82.
43. Rimmer J, Halikas JA, Schuckit MA. Prevalence and incidence of psychiatric illness in college students: a four year prospective study. *J Am Coll Health* 1982;30(5):207-11.

# Padrão histológico de biópsias renais em rins nativos\*

## *Histological pattern of renal biopsies in native kidneys*

Luis Alberto Batista Peres<sup>1</sup>, Ana Flávia Gallas Leivas<sup>2</sup>, Cassiane Hendges<sup>2</sup>, Eliakin Radke<sup>2</sup>, Audria Karine Bigolin Jung<sup>2</sup>, André Campanhã Minikowski<sup>2</sup>, Camila Duzanowski<sup>2</sup>, Fábio Negretti<sup>3</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A biópsia renal constitui o padrão-ouro para diagnóstico, prognóstico e tratamento da maioria das doenças renais, especialmente das glomerulopatias. O objetivo deste estudo foi revisar as biópsias renais percutâneas realizadas na investigação de doenças renais.

**MÉTODO:** Estudo retrospectivo de prontuários de 174 pacientes submetidos à biópsia renal percutânea no período compreendido entre 1988 e 2010. Foram coletados os seguintes dados: idade, sexo, apresentação clínica, padrão histológico e complicações. Os dados foram armazenados no banco de dados do Microsoft Excel. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão e as frequências relativas foram calculadas.

**RESULTADOS:** A idade média dos pacientes foi de  $33,7 \pm 16,7$  anos e 51,4% eram do sexo masculino. Glomerulonefrites (GN) foram diagnosticadas em 60,9% do total. Doença de lesão mínima (DLM) foi a GN primária mais comum em adultos (17,9%), seguida por GN proliferativa (17%), GN membranosa e GN segmentar e focal cada uma com (14,2 %). Nefrite lúpica foi a GN secundária mais comum (12,6% do total de biópsias). A principal apresentação clínica foi a proteinúria. Complicações foram observadas em 10,3% das biópsias realizadas, hematúria em 15 (8,6%) e hematoma perirrenal em três (1,7%) pacientes, sendo um complicado com abscesso perirrenal.

**CONCLUSÃO:** O padrão histológico mais comum foi o de glomerulonefrites. Doença de lesão mínima foi a glomerular primária mais frequente. Nefrite lúpica foi a doença glomerular secundária mais frequente. Proteinúria foi a principal indicação para biópsia renal. A biópsia renal percutânea é uma técnica segura no presente estudo.

**Descritores:** Biópsia renal, Glomerulonefrite, Padrão histológico.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The kidney biopsy constitutes the gold-standard procedure to diagnosis, prognosis and treatment of the most kidney diseases, specially the glomerulopathies. The objective of this study is to review renal biopsies performed for investigation of kidney disease.

**METHOD:** This is a retrospective study of records of 174 patients submitted to percutaneous biopsies between 1988 and 2010. There was reviewed the following medical records: age, gender, clinical presentation, histological pattern and complications. The data were stored in the Microsoft Excel database. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation and the relative frequencies were calculated.

**RESULTS:** Mean age of these patients was  $33.7 \pm 16.7$  years and 51.4% of them were male. Glomerulonephritis (GN) comprised 60.9% of the total. The most common primary GN in adults was minimal change disease (17.9%), followed by proliferative GN (17%), membranous GN and segmental and focal GN, each one with 14.2%. The most common secondary GN was lupus nephritis, with 12.6% of total biopsies. The main clinical presentation was proteinuria. Complications were observed in 10.3% of biopsies performed hematuria in 15 (8.6%) and perirrenal hematoma in three (1.7%) patients, being one complicated with per perirrenal abscess.

**CONCLUSION:** The most common histological pattern was GN. Minimal change disease was the most frequent primary glomerular disease. Lupus nephritis was the most frequent secondary glomerular disease. Proteinuria was the main indication for renal biopsy. Percutaneous renal biopsy is a safe technique in study.

**Keywords:** Glomerulonephritis, Histological pattern, Renal biopsy.

### INTRODUÇÃO

A biópsia renal foi realizada pela primeira vez por Iversen e Brun, em 1951. Atualmente, constitui padrão-ouro para diagnóstico, prognóstico e tratamento de doenças renais, especialmente as glomerulopatias<sup>1</sup>. A biópsia renal, hoje em dia, é utilizada quando é necessário elucidar a natureza e a magnitude das lesões renais, orientando o tratamento e seu prognóstico. De modo geral, é indicada nas seguintes situações: síndrome nefrótica, lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite (GN) rapidamente progressiva, disfunção de rim transplantado, nefrite intersticial aguda, doença renal ateroembólica. Outros autores classificam as indicações em proteinúria significativa (maior que 1 g/dia), hematúria

1. Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Cascavel, PR, Brasil

2. Graduando do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Cascavel, PR, Brasil

3. Professor de Patologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Cascavel, PR, Brasil

Apresentado em 07 de outubro de 2010

Aceito para publicação em 24 de janeiro de 2011

Endereço para correspondência:

Dr. Luis Alberto Batista Peres

R. São Paulo, 769/901 – Centro

85801-020 Cascavel, PR.

E-mail: peres@certto.com.br

microscópica, manifestações renais de doença sistêmica e insuficiência renal de causa inexplicada<sup>2</sup>.

A biópsia renal é contra-indicada em rim nativo único, na presença de distúrbios de coagulação sanguínea ou de hipertensão arterial grave, em caso de tumores renais, grandes cistos renais, hidronefrose, abscessos perinefróticos e grau avançado de uremia<sup>3,4</sup>. Atualmente a biópsia renal por via percutânea é considerada segura, desde que respeitadas as suas limitações, especialmente as suas contra-indicações. O Brasil ainda não dispõe de um registro nacional de doenças glomerulares, mas um crescente aumento do interesse pela epidemiologia dessas doenças vem ocorrendo, e suas informações sobre distribuição e comportamento têm sido cada vez mais pesquisadas<sup>5</sup>.

Os principais padrões histológicos encontrados na literatura em biópsias renais percutâneas são as GN primárias e secundárias, sendo que dentre as primárias, as lesões mais prevalentes são glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), glomerulonefrite membranosa (GNM), doença de lesões mínimas (DLM), GN membranoproliferativa (GNMP), GN proliferativa mesangial (GNPM) e a nefropatia por IgA (doença de Berger). Quanto às GN secundárias, predominam as lesões lúpicas. Outro padrão histológico descrito é a nefropatia túbulo-intersticial (NTI)<sup>6</sup>.

Em se tratando das GN primárias, na DLM, à microscopia ótica, encontram-se glomérulos praticamente normais ou com discreta hiperplasticidade mesangial e hipertrofia dos podócitos. Frequentemente são encontradas gotículas de lipídios nas células proximais dos túbulos. Na GESF a maioria dos glomérulos encontra-se histologicamente normal ou com discreta hiperplasticidade mesangial<sup>7</sup>. Diz-se segmentar, pois as lesões são “localizadas”, e diz-se “focal” porque somente alguns glomérulos possuem alterações. Assim, encontra-se, na microscopia ótica, esclerose mesangial com colapso de alças capilares. Em casos avançados podem-se encontrar glomérulos totalmente hialinizados<sup>8</sup>.

Na GNM a lesão é basicamente na membrana basal de todos os glomérulos, não se observando hiperplasticidade. Em casos mais avançados pode haver lesões inespecíficas túbulo-intersticiais. O aspecto dos glomérulos à microscopia ótica varia conforme a duração da doença e época da biópsia, sendo dividida em quatro estádios. No estágio I os glomérulos parecem normais, no estágio II a coloração por sais de prata demonstra a presença de espículas da membrana basal glomerular, conferindo aspecto de pente; e aspecto de elo de corrente no estágio III. No último estágio, observa-se a presença de espessamento global da membrana basal glomerular<sup>9</sup>. Na GNMP a classificação é de acordo com o achado anatomo-patológico em tipo I, II ou III. O tipo I, na microscopia ótica, tem hiperplasticidade glomerular, expansão da matriz mesangial e duplicação da membrana basal glomerular. No tipo II a duplicação da membrana basal glomerular é mais rara, sendo que crescentes circunferenciais podem ser observados com maior frequência. O tipo III é considerado por alguns autores como variante do tipo I<sup>6</sup>. Na nefropatia por IgA, aspecto bem variável na microscopia ótica é encontrado, mas mais comumente encontram-se proliferação de células mesangiais e expansão da matriz, alterações estas que podem ser difusas ou focais<sup>10</sup>.

Nas GN secundárias encontrou-se mais frequentemente lesões lúpicas, que podem ser divididas nas seguintes classes histológicas: classe I, onde se tem biópsia normal tanto à microscopia

ótica quanto à imunofluorescência; classe II, onde se encontram alterações mesangiais puras, ou seja, lesões glomerulares restritas ao mesângio; classe III, onde há lesões segmentares, caracterizada por proliferação endocapilar à custa de células endoteliais, mesangiais, neutrófilos e monócitos; classe IV, com GN proliferativa difusa, que acomete mais de 50% da superfície dos capilares glomerulares, e as lesões ativas incluem necrose fibrinoide, infiltração de neutrófilos, depósitos subendoteliais em “alça de arame”, corpos hematoxilínicos e crescentes epiteliais; classe V, onde há GNM com depósitos imunes predominantes no espaço subepitelial do glomérulo; e a classe VI, com GN esclerosante avançada, caracterizada por lesões cicatriciais e quadro de insuficiência renal crônica. Há, ainda, outras formas mais raras de envolvimento renal no lúpus eritematoso sistêmico, que não as já descritas<sup>11</sup>.

As NTI representam o diagnóstico histológico em aproximadamente 15% das biópsias em pacientes com insuficiência renal aguda e compreendem um grupo de doenças que afetam primariamente os túbulos renais e o interstício. São decorrentes de agressões causadas por fármacos, infecções ou outras nefropatias primárias. As agressões tóxicas ou infecciosas ao interstício são relacionadas a processos imunológicos caracterizados pela presença de infiltrado mononuclear que produz citocinas e outros mediadores que amplificam a inflamação. Desta agressão inicial pode resultar lesão crônica irreversível, a qual se caracteriza por fibrose intersticial e atrofia tubular, evoluindo para insuficiência renal crônica terminal. O grau de lesão intersticial guarda boa correlação com gravidade e prognóstico das doenças, ao contrário das glomerulopatias<sup>12</sup>. Podem ser causadas por fármacos como antibióticos beta-lactâmicos, rifampicina, sulfonamidas, quinolonas, fenitoína, alopurinol, furosemida, cimetidina, omeprazol e anti-inflamatórios não esteroides. Quanto às infecções, predominam nas crianças difteria, *estreptococcias* e Epstein-Barr vírus. Pode ainda estar relacionada às doenças autoimunes como sarcoidose, síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso sistêmico<sup>13</sup>.

O objetivo deste estudo foi revisar biópsias renais percutâneas realizadas na investigação de doenças renais.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Oeste do Paraná (UNIOESTE) (Parecer 263/2010), realizou-se este estudo em que foram revisados os prontuários dos pacientes atendidos no Ambulatório de Nefrologia do Hospital da UNIOESTE nos últimos 22 anos, que foram submetidos à biópsia renal, num total de 174 pacientes. Foram coletados os seguintes dados: idade, sexo, apresentação clínica, padrão histológico e complicações.

Todos os pacientes na realização da biópsia renal apresentavam pressão arterial menor que 140 x 90 mmHg e exames de coagulação dentro dos valores da normalidade. A agulha utilizada foi a de Vim-Silverman, modificada por Franklin 16 G (Becton & Dickson, Estados Unidos da América), sendo os pacientes posicionados em decúbito ventral com um coxim sob o abdômen para retificar as costas e fixar os rins à musculatura abdominal posterior. Foram retirados dois fragmentos no nível do pólo inferior renal esquerdo e realizada microscopia ótica destes. Os pacientes permaneceram internados e em repouso absoluto no leito

durante 24h. Na semana seguinte à biópsia, foi recomendado repouso relativo.

O material de biópsia foi encaminhado ao Departamento de Anatomia Patológica, sendo que os fragmentos de biópsia, em número de dois, foram, seccionados longitudinalmente, de modo a conterem porções medulares e porções corticais e a seguir foram mergulhados totalmente em fixador de Bouin e formalina tamponada a 10% (um fragmento para cada). Estes foram submetidos a protocolo de inclusão e processamento para parafina e foram cortados fragmentos com três micrometros e confeccionadas duas lâminas para hematoxilina e eosina, um para ácido periódico de Schiff e um para tricrômico de Masson. Os resultados das análises foram sumarizados em laudo anatomopatológico individualmente para cada amostra.

Os dados obtidos foram armazenados em banco de dados do programa Microsoft Excel e analisados por meio das estatísticas descritivas: média aritmética, desvio-padrão, valores mínimo e máximo, frequência bruta e percentual.

## RESULTADOS

Foram analisadas 174 biópsias renais percutâneas realizadas em rins nativos. A idade média dos pacientes foi de  $33,7 \pm 16,8$  anos, variando de 1 a 76 anos, sendo 35 pacientes da faixa etária pediátrica e 89 do sexo masculino (51,4%). As principais manifestações clínicas indicativas de biópsia renal foram: proteinúria leve em 59 (33,9%); síndrome nefrótica em 56 (32,2%) e hematuria em 45 (25,9%) pacientes, conforme sumarizado na tabela 1. O principal diagnóstico sindrômico de apresentação nas glomerulopatias primárias foi síndrome nefrótica em 56 pacientes (32,2%). Os resultados da distribuição dos padrões histopatológicos das 174 avaliações histológicas revelaram um total de 181 diagnósticos, obtendo-se maior incidência de GN primárias, que corresponderam a 106 casos (58,6%) e as secundárias com 22 casos (12,2%). Outros padrões histológicos observados foram: NTI em 25 (14,4%), outras lesões em 25 (14,4%) e rim normal em três casos (1,7%) (Tabela 2).

Entre as GN primárias, a DLM foi a mais frequente, ocorrendo em 19 pacientes (17,9% das GN primárias), seguida pela GNMP em 18 pacientes (17%) e pela GNPM e GESF com 15 pacientes cada (14,2%).

Entre as NTI, a mais frequente foi a aguda em 19 pacientes, sendo responsáveis por 76% das NTI, seguida da crônica em seis pacientes ou 24% das NTI.

Entre as GN secundárias, predominaram os casos de nefrite lúpica em 22 casos (12,6% do total de biópsias), sendo as lesões classe

Tabela 1 – Principais manifestações clínicas indicativas de biópsia renal em 174 pacientes.

| Manifestações Clínicas | Nº de Pacientes | %    |
|------------------------|-----------------|------|
| Proteinúria            | 59              | 33,9 |
| Síndrome nefrótica     | 56              | 32,2 |
| Hematuria              | 45              | 25,9 |
| Hipertensão            | 21              | 12,0 |
| Edema                  | 20              | 11,5 |
| Síndrome nefrítica     | 2               | 1,1  |

Tabela 2 – Padrões histológicos encontrados em 174 biópsias realizadas em rins nativos.

| Padrões Histológicos             | Nº de Pacientes | %    |
|----------------------------------|-----------------|------|
| Glomerulonefrites primárias      | 106             | 60,9 |
| Lesões mínimas                   | 19              | 10,9 |
| Membranoproliferativas           | 18              | 10,3 |
| Segmentar e focal                | 15              | 8,6  |
| Membranosa                       | 15              | 8,6  |
| Mesangioproliferativas           | 14              | 8,0  |
| Proliferativas                   | 14              | 8,0  |
| Crônicas                         | 7               | 4,0  |
| Outras                           | 3               | 1,7  |
| Necrosante                       | 1               | 0,6  |
| Glomerulonefrites secundárias    | 22              | 12,6 |
| Nefropatias túbulo-intersticiais | 25              | 14,4 |
| Outras lesões                    | 25              | 14,4 |
| Não informado/inconclusivo       | 11              | 6,3  |
| Necrose tubular aguda            | 6               | 3,4  |
| Amiloidose                       | 3               | 1,7  |
| Nefrosclerose hipertensiva       | 2               | 1,1  |
| Síndrome hemolítico-urêmica      | 1               | 1,7  |
| Necrose tubular crônica          | 1               | 1,7  |
| Ausência de tecido renal         | 1               | 1,7  |
| Rim normal                       | 3               | 1,7  |

Tabela 3 – Frequências das classes de estadiamento da nefrite lúpica em amostras de biópsias.

| Estadiamento | Nº de Pacientes | %     |
|--------------|-----------------|-------|
| Classe I     | 5               | 22,3  |
| Classe II    | 1               | 4,6   |
| Classe III   | 6               | 27,3  |
| Classe IV    | 8               | 36,4  |
| Classe V     | 2               | 9,1   |
| Total        | 22              | 100,0 |

IV encontradas em 36,4% dos casos de nefrite lúpica, totalizando oito pacientes, conforme sumarizado na tabela 3. Amiloidose foi diagnosticada em três casos (1,7% do total de amostras estudadas). Complicações foram observadas em 10,3% das biópsias realizadas. Não ocorreram complicações sérias pós-biópsia renal, sendo 15 (8,6%) casos de hematuria macroscópica e três (1,7%) de hematoma perirrenal, sendo dois drenados cirurgicamente e um com resolução espontânea.

## DISCUSSÃO

A biópsia renal percutânea constitui método propedêutico diagnóstico fundamental, tendo valor prognóstico, e influenciando na decisão terapêutica nas doenças glomerulares, vasculares e túbulo-intersticiais.

No presente estudo, aproximadamente metade da população pertencia ao sexo masculino, não havendo diferença significativa entre os sexos. Em outro estudo brasileiro predominou o sexo masculino, com 62,6%<sup>1</sup>.

A principal indicação para a biópsia renal, observada foi a protei-

núria leve ou na faixa nefrótica, condizente com dados de outros estudos<sup>5,11,14,15</sup>.

Dentre as GN, as primárias foram encontradas em 106 pacientes, representando 80,9% do total de GN, e GN secundárias em 25 casos, 19,1% do total de GN. Estes dados são semelhantes aos encontrados em outros estudos<sup>14-16</sup>. Dentre os padrões histológicos, os principais diagnósticos foram as GN e as NTI, semelhantemente a dados encontrados em um estudo realizado em Belo Horizonte<sup>1</sup>.

Entre as GN primárias, destaca-se a DLM, presente em 19 pacientes, totalizando 17,9% delas, e em segundo lugar a GNMP em 18 pacientes, ou 17% das GN primárias. Estes dados mostram um predomínio de DLM no presente estudo, dados não corroborados por outros estudos, porém incluíram-se pacientes na faixa etária pediátrica, o que pode não ter ocorrido em todas as séries<sup>8,11,14-18</sup>.

Em se tratando de NTI, elas representaram 14,4% do total de biópsias realizadas no nosso estudo, dado condizente com estudo recente de Praga e González<sup>12</sup> observou que entre 15% e 27% das biópsias renais mostrou este diagnóstico histológico. O subtipo mais encontrado foi o agudo, representando 76% dos casos de NTI, seguido do crônico, que representou 24%. NTI aguda também foi mais frequente no estudo referenciado<sup>12</sup>.

Dentre as GN secundárias, que corresponderam a 14,4% do total de biópsias, com 25 casos, a nefrite lúpica foi responsável por 22 casos, representando 88% dos diagnósticos de GN secundárias, dados que se assemelham aos de outro estudo nacional<sup>19</sup>. Quanto ao estadiamento da nefrite lúpica a classe IV foi a mais comum, provavelmente por indicação de biópsia nos casos mais graves.

Diante das infrequentes complicações atribuídas ao procedimento, conclui-se que a biópsia renal é um método seguro, simples e extremamente eficaz. No presente estudo ocorreram 18 casos de complicações, totalizando 10,3% dos casos totais, dado próximo ao da literatura, que apresenta um percentual entre 0,7% e 8%<sup>5</sup>, porém na presente casuística não foi utilizado acompanhamento ecográfico durante o procedimento, o que pode aumentar o índice de complicações<sup>1,20</sup>.

O presente estudo apresentou algumas limitações, como o fato de ser um estudo retrospectivo. Tal fato, no entanto, não o torna menos válido, visto que as informações coletadas são seguras e que a mesma equipe foi responsável pela realização de todos os procedimentos. Outra limitação seria o fato de o período de estudo ser longo, porém é um benefício enquanto considerou-se uma amostra maior e uma enorme experiência acumulada, facilitando o entendimento de doenças renais em nossa região, já que pode haver diferenças regionais a respeito da prevalência de determinadas doenças renais, servindo como base para novas pesquisas na área da Nefrologia.

## CONCLUSÃO

O padrão histológico mais comumente encontrado neste estudo foi o de glomerulonefrites, sendo a mais prevalente, dentre as

primárias, a lesão mínima, e dentre as secundárias, a nefrite lúpica. Proteinúria foi a principal indicação para biópsia renal. O presente estudo contribuiu para conhecer os padrões histológicos encontrados nas biópsias renais realizadas nesta instituição e os dados podem fornecer subsídios para outros estudos.

## REFERÊNCIAS

1. Lasmar EB. Biópsia renal percutânea: experiência pessoal em 30 anos. *J Bras Nefrol* 2007;29(1):25-8.
2. Salama AD. Renal biopsy. *Medicine*. 2007;35(7):383-2.
3. Riella MC. Principios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 288-93.
4. Peres LAB, Bader SL, Biela RB, et al. Fístula arteriovenosa pós-nefrolitotripsia percutânea. *J Bras Nefrol* 2009;31(3):232-4.
5. Cardoso ACD, Kirsztajn GM. Padrões histopatológicos das doenças glomerulares no Amazonas. *J Bras Nefrol* 2006;28(1):39-43.
6. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2010;25(8): 1409-18.
7. Arias LF, Henao J, Giraldo RD, et al. Glomerular diseases in a Hispanic population: review of a regional renal biopsy database. *Sao Paulo Med J* 2009;127(3):140-4.
8. Gupta R, Sharma A, Mahanta PJ, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis: a clinico-pathological and stereological study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(2):444-9.
9. Rahbar M. Kidney biopsy in west of Iran: Complications and histopathological findings. *Indian J Nephrol* 2009;19(2):68-70.
10. Pillebout E, Nochy D. Glomerulonephritis with IgA mesangial deposits. *Nephrol Ther* 2010;6(6):545-57.
11. Soyibo AK, Shah D, Barton EN, et al. Renal histological findings in adults in Jamaica. *West Indian Med J* 2009;58(3):265-9.
12. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;77(11):956-61.
13. Ortiz M, Mon C, Fernández MJ, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with treatment with selective Cox-2 inhibitors, celecoxib and rofecoxib. *Nefrologia* 2005;25(1):39-43.
14. Ossareh S, Asgari M, Abdi E, et al. Renal biopsy findings in Iran: case series report from a referral kidney center. *Int Urol Nephrol* 2010;42(4):1031-40.
15. Werner T, Brodersen HP, Janssen U. Analysis of the spectrum of nephropathies over 24 years in a West German center based on native kidney biopsies. *Med Klin* 2009;104(10):53-9.
16. Parichatikanond P, Chawanasantorapoj R, Shayakul C, et al. An analysis of 3,555 cases of renal biopsy in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2006;89(Suppl 2):S106-11.
17. Al Arrayed A, Shariff S, Al Maamari MM. Kidney disease in Bahrain: a biopsy based epidemiologic study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007;18(4):638-42.
18. Karnib HH, Gharavi AG, Aftimos G, et al. A 5-year survey of biopsy proven kidney diseases in Lebanon: significant variation in prevalence of primary glomerular diseases by age, population structure and consanguinity. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(12):3962-9.
19. Carmo PAV, Carmo WB, Bastos MG, et al. Study of glomerular diseases in the Zona da Mata Region of Minas Gerais. *J Bras Nefrol* 2008;30(1):15-21.
20. Castro R, Sequeira MJ, Sameiro Faria M, et al. Percutaneous kidney biopsy: eighth years-experience. *Acta Med Port* 2004;17(2):20-2.

# Efeitos do alcoolismo crônico na morfologia renal de ratos Wistar\*

## *Effects of chronic alcoholism in the renal morphology of Wistar rats*

Adriene Soares de Oliveira<sup>1</sup>, Alessandra Pereira Kersul<sup>1</sup>, João Paulo Prado<sup>1</sup>, Juslene Aparecida Oliveira<sup>2</sup>, Márcia de Oliveira Carvalho Romão<sup>2</sup>, Fábio de Souza Terra<sup>3</sup>, Ana Maria Duarte Dias Costa<sup>4</sup>, José Antônio Dias Garcia<sup>5</sup>, Evelise Aline Soares<sup>5</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O consumo de álcool é prejudicial à integridade do tecido renal, conseqüentemente, pode originar processos patológicos graves. Dessa forma, considerando o grande número de indivíduos alcoólicos, a importância do tema e também a escassez de dados nacionais e locais. O objetivo deste estudo foi avaliar as alterações morfológicas em rins de ratos Wistar sob alcoolismo crônico.

**MÉTODO:** Foram utilizados 10 ratos machos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar, com 50 dias de idade, divididos em dois grupos aleatórios (n = 5): Grupo Controle (CT) e Grupo Alcoolizado Crônico (AC). O grupo AC foi submetido ao modelo de alcoolismo crônico determinado de “semivoluntário”, sendo o álcool o único alimento líquido disponível ao animal. O grupo AC recebeu por uma semana dieta líquida à base de álcool etílico a 5%, na segunda, 10%, e na terceira, álcool etílico a 15%, permanecendo com essa dieta até 12 semanas. Após, os animais de todos os grupos, foram submetidos à eutanásia (overdose anestésica). Os rins foram coletados para análise histológica e morfométrica.

**RESULTADOS:** A dieta líquida e sólida, a razão do peso renal e peso do animal, espessura do córtex renal, a área glomerular e o espaço capsular dos animais do grupo AC foram inferiores e estatisticamente diferentes dos animais do grupo CT.

**CONCLUSÃO:** O etanol na dose e no tempo utilizado no presente estudo foi suficiente para causar alterações na morfologia renal.

**Descritores:** Alcoolismo, Etanol, Morfologia renal, Rim.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Alcohol consumption is harmful to the integrity of the renal tissue; consequently, it can originate serious pathological problems. This way, we consider the great number of alcoholics' individuals, the importance of this topic and also the poor national and local data on the issue. This project had the goal to analyze the morphologic alteration in rat's kidneys, these rats being Wistar, on chronic alcoholism.

**METHOD:** It was used 10 male rats (*Rattus norvegicus*) belonging to the line Wistar, they were 50 days old, they were divided in two random groups (n = 5); Control Group (CT) and Chronic Alcoholic Group (AC). The AC group was submitted to the chronic alcoholic model certain “semi-voluntary” alcohol being the only liquid available to the animal. The AC group received, for one week a liquid diet on base of the alcohol ethyl at 5%, on the second week, they received 10%, and on the third week, alcohol ethyl at 15%, staying with that diet for 12 weeks. Later, the animals of all groups were submitted to euthanasia (anesthesia overdose). The kidneys were put for histological and morph metric analyzes.

**RESULTS:** The solid and liquid diet, the ratio of the renal weight and the animal's weight, the thickness of the renal cortex, the glomerular area and the capsule space of group AC animals were lower and statically different than the animals in group CT.

**CONCLUSION:** The ethanol, in the dose and time utilized in the present study, was sufficient to cause alterations in renal morphologic.

**Keywords:** Alcoholism, Ethanol, Kidney, Renal Morphologic.

### INTRODUÇÃO

Os rins são dois órgãos grandes em forma de feijão, situados retroperitonealmente na cavidade abdominal posterior, apresentando em corte frontal, a olho nu, duas regiões distintas: o córtex (porção externa castanho avermelhado) e a medula (porção interna muito mais clara). O néfron consiste em duas partes, o túbulo renal e o corpúsculo renal, formado pelo glomérulo e

1. Enfermeiro(a) Graduado(a) pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). Alfenas, MG, Brasil.

2. Mestre em Saúde pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). Professora do Curso de Enfermagem da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). Alfenas, MG, Brasil.

3. Professor do Curso de Medicina e Enfermagem da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). Doutor em Ciências pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP/USP). Alfenas, MG, Brasil.

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

5. Professor(a) Doutor(a) da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). Membro do Núcleo de Pesquisa em Farmacologia e Cirurgia Experimental da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). Alfenas, MG, Brasil.

Apresentado em 13 de outubro de 2010

Aceito para publicação em 17 de janeiro de 2011

Fontes de fomento: PIBIC/PROBIC UNIFENAS

Endereço para correspondência:

Dr. Fábio de Souza Terra

Rua Tiradentes, 1400 – Centro

37130-000 Alfenas, MG.

Email: fabsouterra@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

cápsula glomerular (de Bowman), uma escavação epitelial de parede dupla que circunda o glomérulo. Os néfrons são as unidades fundamentais dos rins que participam da filtração do sangue, do retorno de substâncias úteis para o mesmo, evitando suas eliminações e da remoção de substâncias desnecessárias, ou seja, mantêm a homeostasia e produzem urina<sup>1,2</sup>.

O rim filtra o plasma e remove as substâncias do filtrado em quantidades variáveis, livrando o organismo das substâncias desnecessárias que são ingeridas ou produzidas pelo metabolismo<sup>3</sup>. Entre as substâncias eliminadas pelos rins encontra-se o etanol, componente das bebidas alcoólicas que após passagem hepática acaba sendo eliminado na urina<sup>1</sup>.

O consumo de bebidas alcoólicas faz parte da história da humanidade há milhares de anos e, a partir da Idade Média, ganharam maior concentração de etanol e tiveram sua produção intensificada<sup>4,5</sup>. O consumo de álcool é atualmente reconhecido como um importante problema de saúde pública, ocasionando desordens orgânicas, mentais e sociais, sendo uma síndrome multifatorial<sup>6,7</sup>. Os dados relativos ao consumo de álcool no Brasil são escassos, principalmente pela diversidade geográfica, socioeconômica e cultural, mas a prevalência de alcoolismo situa-se entre 3% e 6% da população<sup>8</sup>.

O principal componente das bebidas alcoólicas é o etanol, que age como elemento tóxico a órgãos vitais, tais como coração, cérebro, fígado e rins<sup>8,9</sup>. Trata-se de uma molécula que se move com facilidade por meio das membranas celulares, atingindo rapidamente o sangue e os tecidos, que após ser absorvido no estômago e no intestino delgado, cerca de 90% é quimicamente transformado no fígado. Neste processo, é submetido à oxidação, sendo quimicamente modificado, liberando energia e transformando-se numa substância tóxica, o acetaldeído, que rapidamente se torna acetato, que passa a carbono e água, voltando para a corrente sanguínea para ser filtrado por meio dos rins e ser expelido na urina<sup>1,3,10</sup>.

O consumo de bebidas alcoólicas está diretamente associado ao desenvolvimento de insuficiência renal crônica, sendo um hábito importante a ser investigado nas anamneses clínicas<sup>11</sup>. Diversas pesquisas com pacientes diagnosticados com insuficiência renal e hipertensão arterial demonstraram relação entre o hábito alcoólico e as modificações na fisiologia e morfologia renal<sup>12,13</sup>. Estudo realizado com ratos Wistar jovens submetidos ao alcoolismo experimental demonstraram alterações renais no que se refere ao desenvolvimento renal e ao metabolismo hepático<sup>13</sup>.

Diante ao exposto, o consumo de álcool é prejudicial à integridade do tecido renal, conseqüentemente, pode originar processos patológicos graves. Dessa forma, considerando o grande número de indivíduos alcoolistas, a importância do tema e também a escassez de estudos referentes as alterações morfológicas renais frente ao alcoolismo, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do alcoolismo crônico e da desintoxicação alcoólica sobre a morfologia renal de ratos Wistar.

## MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), sob o protocolo nº 19A/2007, realizou-se este estudo no Laboratório de Fitofármacos da UNIFENAS, respeitando-se a Legislação Brasileira de Animais de Experimentação, regulamentada pela Lei Federal 6.638

(1979). Todo o experimento obedeceu aos princípios éticos em experimentação animal, preconizados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Foram utilizados 10 ratos machos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar, com 50 dias de idade, pesando aproximadamente 180 ± 2,5 g, mantidos no biotério da pós-graduação da UNIFENAS, com controle de temperatura e controle de 12 horas no ciclo claro/escuro. Os ratos foram divididos em dois grupos aleatórios (n = 5): 1) Grupo Controle (CT): os animais receberam água *ad libitum*; 2) Grupo Alcoolizado (AC): esses animais seguiram o modelo de alcoolismo crônico determinado de “semivoluntário”, sendo o álcool o único alimento líquido disponível. Os animais passaram primeiramente por um breve período de adaptação gradativo ao álcool, recebendo, por duas semanas, dieta líquida à base de álcool etílico a 5% e 10% e na terceira semana álcool etílico a 15%, permanecendo com essa dieta até a 13ª semana, seguindo protocolo proposto por Cagnon<sup>14</sup>.

Todos os animais receberam a mesma dieta sólida (Nuvilab<sup>®</sup>) e a cada 48 horas, ao longo do experimento, foram realizadas trocas da água, novas diluições do etanol, pesagem dos animais e mensuração do consumo sólido e líquido para calcular a ingestão média. Ao completar 12 semanas, os animais foram submetidos à eutanásia por overdose anestésica, por meio da solução 1:1 de quetamina (Francotar<sup>®</sup>) e cloridrato de xilazina (Virbaxyl<sup>®</sup> 2%) na dose de 0.30ml/100g intramuscular. Posteriormente, os rins direitos foram coletados e pesados em balança analítica eletrônica de precisão de 0,001 g, obtendo-se o peso úmido dos rins. Após a pesagem, os rins foram fixados em formalina a 10% e processados histologicamente para obtenção de cortes transversais de 3 µm de espessura, corados com hematoxilina e eosina (HE). Através de fotomicrografias dos cortes histológicos dos rins foram realizadas análises histológicas e morfométricas. A morfometria foi realizada com o programa *ImageLab*<sup>®</sup>, onde foram mensuradas a espessura do córtex renal e do espaço da cápsula de Bowman e a área glomerular<sup>13,15</sup>, sendo os valores obtidos registrados em pixel (px).

Por fim, os dados foram analisados por meio da aplicação da Análise de Variância (ANOVA), seguida do teste Tukey e expressos com média e desvio-padrão. Considerou-se o nível de significância de 5%, ou seja, os dados foram estatisticamente significantes quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

O consumo líquido e sólido foi satisfatório entre os grupos, porém os animais do grupo AC apresentaram menor ingesta líquida e sólida, quando comparados com os animais dos grupos CT (Tabela 1). Durante o experimento os animais ganharam peso, e não houve diferenças significativas no peso final entre os grupos CT e CA (268 ± 9 e 265 ± 2,5 g respectivamente,  $p < 0,05$ ).

O peso dos rins e a relação entre o peso renal e o peso do animal (PR/PA g) demonstraram que os animais do grupo AC apresentaram menores valores quando comparados aos animais do grupo CT (Tabela 1).

Os animais dos grupos CT apresentaram espaços da cápsula Bowman maiores que os animais dos grupos AC (Tabela 1 e Figura 2). Achados semelhantes foram obtidos pela morfometria da espessura do córtex renal, onde os animais do grupo CT demons-

traram espessura cortical maior que as dimensões encontradas nos animais do grupo AC (Tabela 1 e Figura 2). A comparação da área glomerular mostra que os animais do grupo CT indicaram maiores dimensões quando comparados aos dos animais do grupo AC (Tabela 1 e Figura 2).

A análise histológica dos rins dos animais do grupo AC evidenciou presença de vacuolização em células de túbulo renal, diminuição do espaço na cápsula de Bowman e redução da espessura cortical (Figuras 1, 2 e 3).

Tabela 1 – Valores de média e erro padrão da média referente ao ganho de peso dos animais; consumo de dieta líquida e sólida, peso renal, razão entre o peso renal e o peso do animal, dimensões do espaço da cápsula de Bowman e espessura do córtex renal dos animais do grupo AC comparados com o grupo CT.

| Variáveis Analisadas             | CT                               | AC                               |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| $\Delta P$ (g)                   | 267 $\pm$ 20 <sup>a</sup>        | 264 $\pm$ 5,7 <sup>a</sup>       |
| Líquido (mL)                     | 45 $\pm$ 1,08 <sup>a</sup>       | 36,2 $\pm$ 1,46 <sup>b</sup>     |
| Sólido (g)                       | 49,4 $\pm$ 1,85 <sup>a</sup>     | 40,5 $\pm$ 6,5 <sup>b</sup>      |
| Peso dos rins (mg)               | 1,2 $\pm$ 0,02 <sup>a</sup>      | 0,93 $\pm$ 0,04 <sup>b</sup>     |
| Peso renal/peso do animal (g)    | 3,57 $\pm$ 0,05 <sup>a</sup>     | 3,2 $\pm$ 0,04 <sup>b</sup>      |
| Espaço da Cápsula de Bowman (px) | 21,8 $\pm$ 1,75 <sup>a</sup>     | 14,8 $\pm$ 0,37 <sup>b</sup>     |
| Espessura do córtex renal (px)   | 10,21 $\pm$ 0,12 <sup>a</sup>    | 9,53 $\pm$ 0,2 <sup>b</sup>      |
| Área glomerular (px)             | 2339602 $\pm$ 94102 <sup>a</sup> | 1713643 $\pm$ 80724 <sup>b</sup> |

Duas médias, seguidas pela mesma letra pequena não são diferentes entre si ( $p > 0,05$ ) pelo teste de Tukey. Os resultados são relatados como média  $\pm$  *standard error of mean*.

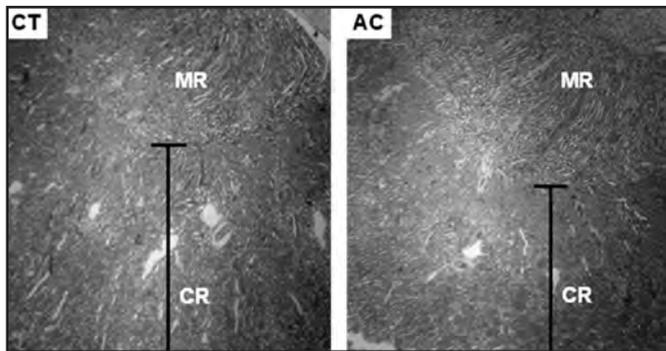


Figura 1 – Fotomicrografia de plano transversal do rim direito dos animais dos grupos CT e AC demonstrando a região cortical (CR) e medula (MR) dos rins Região cortical e medular do rim do grupo CT. (HE. 100X).

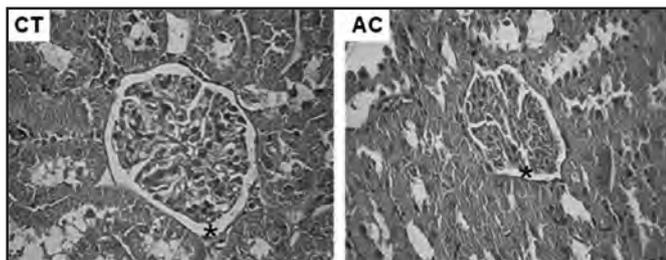


Figura 2 – Fotomicrografia de plano transversal do rim direito dos animais dos grupos CT e AC demonstrando os glomérulos renais (centro da figura) e a diferença do tamanho da cápsula de Bownan(\*). (HE. 100X).

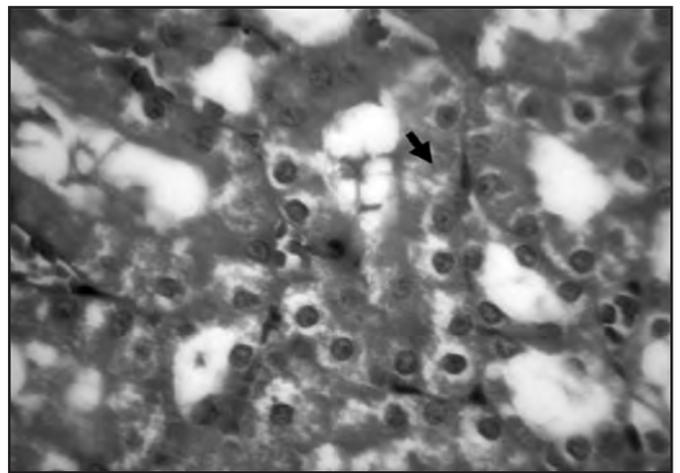


Figura 3 – Fotomicrografia de plano transversal do rim direito dos animais do grupo AC demonstrando vacuolização em células de túbulo renal; vacúolo indicado na seta. (HE. x 400X).

## DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que o etanol a 15% alterou a morfologia renal e que o consumo de dieta líquida e sólida dos animais frente ao consumo crônico de etanol não caracterizou desnutrição protéica ou desidratação. Todos os ratos apresentaram ganho de peso ao longo das 12 semanas de experimento. Assim, os achados morfométricos e histológicos alterados nos animais do grupo AC são atribuídos apenas aos efeitos químicos do etanol.

Os animais do grupo AC consumiram menor quantidade de líquido em relação aos animais CT e o consumo sólido se manteve semelhante. Porém, os consumos diários foram superiores a 25 g de ração e de 15 mL de água por dia, não caracterizando desnutrição e desidratação<sup>9,16</sup>. O controle da ingesta líquida e sólida durante o experimento foi fundamental, uma vez que, uma baixa ingesta sólida pode ocasionar desnutrição protéica e uma pequena ingesta líquida uma desidratação, influenciando de forma negativa os resultados<sup>17</sup>.

A análise histológica dos rins dos animais do grupo AC demonstrou vacuolização nas células de túbulos renais. Cabe mencionar que a vacuolização é a formação de vacúolos dentro ou adjacente às células, frequentemente refere-se à área da zona da membrana basal de células basais, estando diretamente relacionada à degeneração hidrópica, que provocada por transtornos no equilíbrio hidroeletrolítico resulta em retenção de eletrólitos e água nas células<sup>18</sup>. O trânsito de eletrólitos por meio das membranas depende de mecanismos de transporte feito pelos canais iônicos, chamados bombas eletrolíticas como a Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase<sup>19</sup>. Estudos confirmam que a diminuição da atividade da bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase leva a disfunção renal e a degeneração hidrópica causa compressão dos capilares renais diminuindo o suprimento sanguíneo do órgão<sup>18,19</sup>.

Pesquisadores estudaram os efeitos da isquemia sobre a morfologia renal e observaram atrofia renal intensa. Também pesquisaram a prevalência de doença aterosclerótica da artéria renal (DAAR) e constataram histórico de consumo crônico de etanol entre os pa-

cientes. A DAAR está diretamente relacionada com isquemia renal o que pode ser determinante na atrofia renal<sup>20</sup>. Os achados do presente estudo indicaram uma possível atrofia renal, uma vez que as dimensões morfológicas e o peso renal dos animais do grupo AC se apresentaram diminuídos quando comparados ao grupo CT.

A exposição crônica ao álcool pode provocar uma explosão oxidativa nos rins de ratos, aumentando a formação de espécies reativas de oxigênio em várias regiões do organismo, bem como da molécula de óxido nítrico pela metabolização do etanol<sup>21,22</sup>. Os radicais livres principalmente o superperóxido e o óxido nítrico podem desempenhar vários papéis na fisiopatologia renal, incluindo a indução de danos tubulares<sup>23,24</sup>.

O estresse oxidativo é definido como um distúrbio no estado de equilíbrio, no sistema de pró-oxidantes e antioxidantes que bloqueiam o início da formação dos radicais livres e cessa a lesão causada por eles, exemplo, as vitaminas lipossolúveis A e E, as quais são degradadas pela ação do etanol no organismo. Esta definição implica no fato de que a célula deve ter um sistema onde exista um equilíbrio entre a produção e a eliminação de espécies reativas de oxigênio durante o metabolismo aeróbico, podendo afetar os lipídios, proteínas, carboidratos e ácidos nucléicos<sup>24,25</sup>. No entanto, espécies reativas de oxigênio também podem afetar as células do organismo hospedeiro, em especial nos locais de inflamação. Este último desempenha um papel em uma variedade de doenças renais, tais como: a glomerulonefrite, insuficiência renal aguda ou progressiva, e nefrite<sup>25</sup>.

Experimentos utilizando etanol em ratos evidenciaram alterações glomerulares, mais especificamente glomeruloesclerose, reforçando a ação tóxica do etanol sobre os rins<sup>26</sup>.

## CONCLUSÃO

Diante aos resultados pode-se concluir que o consumo de etanol na concentração de 15% alterou a morfologia renal dos ratos alcoólicos crônicos, diminuindo a área glomerular, o espaço capsular, propiciando a formação de vacuolização em células de túbulos renais.

Portanto, devido ao grande número de indivíduos alcoolistas atualmente, torna-se importante orientar a população quanto aos efeitos nocivos do etanol para o sistema urinário e, assim, evitar futuras doenças renais.

## REFERÊNCIAS

- Thiel DHV, Gavalier JA, Little JM, et al. Alcohol: Its effect on the kidney. *Metabolism* 1977;26(8):857-66.
- Tortora GJ, Grabowski SR. Princípios de anatomia e fisiologia. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 856-61.
- Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier; 2006. p. 256-73.
- Joffe AH. Alcohol and social complexity in ancient Western Asia. *Curr Anthropol* 1998;39(3):297-22.
- Vallee BL. Alcohol in the western world. *Scientific American* 1998;278(1):62-7.
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280(18):1569-75.
- Edwards G, Gross MM, Keller M, et al. Alcohol-related problems in the disability perspective. A summary of the consensus of the WHO group of investigators on criteria for identifying and classifying disabilities related to alcohol consumption. *J Stud Alcohol* 1976;37(9):1360-82.
- de Almeida LM, Coutinho Eda S. Prevalence of alcoholic beverage consumption and alcoholism in a metropolitan region of Brazil. *Rev Saude Publica* 1993;27(1):23-9.
- Soares EV, Favaro WJ, Cagnon VH, et al. Effects of alcohol and nicotine on the mechanical resistance of bone and bone neoforiation around hydroxyapatite implants. *J Bone Miner Metab* 2010;28(1):101-7.
- Oyagbemi AA, Odetola AA. Hepatoprotective effects of ethanolic extract of *Cnidioscolus aconitifolius* on paracetamol-induced hepatic damage in rats. *Pak J Biol Sci* 2010;13(4):164-9.
- Kusumota L, Rodrigues RA, Marques S. Elderly persons with chronic kidney failure: health status alterations. *Rev Lat Am Enfermagem* 2004;12(3):525-32.
- Rosário TM, Scala LC, França GV, et al. Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres - MT. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(6):622-8.
- Lima DX, Petroianu A, Rodrigues KC, et al. Effect of cholestasis on renal morphological and functional aspects after nephrectomy. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54(6):513-6.
- Martinez FE, Garcia PJ, Padovani CR, et al. Ultrastructural study of the ventral lobe of the prostate of rats submitted to experimental chronic alcoholism. *Prostate* 1993;22(4):317-24.
- Guzman-Silva MA, Wanderley AR, Macedo VM, et al. Recuperação da desnutrição em ratos mediante rações adicionadas ou não de suplemento alimentar e de vitaminas e minerais durante o período de crescimento. *Rev Nutr* 2004;17(1):59-69.
- Svendsen P, Hau J. Handbook of laboratory animal science. London: Press Boca Raton; 1984. p. 62-7.
- Holbrook TL, Barrett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ* 1993;306(6891):1506-9.
- Ishigami M, Ohnishi T, Eguchi M, et al. Renal effects of alcohol withdrawal in five-week alcohol-treated rats. *J Stud Alcohol* 1997;58(4):392-6.
- Bogliolo GBF. Patologia Geral. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 186-95.
- Konopka CL, Jurach A, Wender OC. Experimental model for the study of chronic renal ischemia in rats: morphologic, histological and ultra-structural analysis. *Acta Cir Bras* 2007;22(1):12-21.
- Cigremis Y, Turkoz Y, Akgoz M, et al. The effects of chronic exposure to ethanol and cigarette smoke on the level of reduced glutathione and malondialdehyde in rat kidney. *Urol Res* 2004;32(3):213-8.
- Erwin WE, Williams DB, Speir WA. Delirium tremens. *South Med J* 1998;91(5):425-32.
- Carvalho MFC, Soares VA. Influência do alopurinol na evolução da nefropatia induzida por Adriamicina. *J Bras Nefrol* 1999;21(1):7-12.
- Aragno M, Parola S, Brignardello E, et al. Dehydroepiandrosterone prevents oxidative injury induced by transient ischemia/reperfusion in the brain of diabetic rats. *Diabetes* 2000;49(11):1924-31.
- Agarwal R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int* 2001;59(6):2282-9.
- Pan CQ, Singhal PC. Coordinate and independent effects of cocaine, alcohol, and morphine on accumulation of IgG aggregates in the rat glomeruli. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205(1):29-34.

# Corticoterapia no choque séptico e sepse grave\*

## Corticotherapy in severe sepsis and septic shock

Ana Carolina Pinto Moreira de Mello Porto<sup>1</sup>, Ana Claudia Camargo Gianini<sup>1</sup>, Beatriz Sant'Ana da Rocha Salvetti Teixeira<sup>1</sup>, Bruna Mara Guimarães de Paiva<sup>1</sup>, Erika Simplício Silva<sup>1</sup>, Marina Giorgi Manin<sup>1</sup>, Hélio Penna Guimarães<sup>2</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A sepse é uma causa importante de internação e a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva (UTI). Atualmente existem várias orientações terapêuticas e dúvidas quanto ao emprego dos corticoides na sepse grave e no choque séptico. O objetivo deste estudo foi confrontar os diversos pontos de vista, bem como aperfeiçoar a qualidade e segurança do tratamento da sepse grave e choque séptico.

**CONTEÚDO:** Realizou-se uma pesquisa em estudos publicados entre 1993 e 2009, nos bancos de dados Pubmed, *Cochrane Library* e Embase LILACS, através das palavras-chave: "sepsis", "septic shock", "steroids" e "corticosteroids", além de livros das áreas de Medicina Intensiva. As altas taxas de morbimortalidade associadas à sepse grave e ao choque séptico geram grande preocupação frente a essas condições clínicas. Enquanto alguns estudos demonstraram benefícios na sobrevida de pacientes que fizeram uso de corticoides por tempo prolongado e em baixa dose, uma importante metanálise na qual se utilizou o corticoide durante cinco dias, mostrou ineficácia dessa terapia com relação à mortalidade, pois não houve evidência de sua redução, apenas acelerando o tempo de reversão do choque. Apesar dos avanços da Medicina, a taxa de sua incidência é crescente devido ao grande número de pessoas com fatores de risco. Desta forma, a utilização adequada dos recursos corticoterápicos pode ser fundamental para o sucesso do tratamento.

**CONCLUSÃO:** O uso de corticoides no choque séptico é indicado em baixas doses, por período prolongado.

**Descritores:** Choque séptico, Corticoides, Esteroides, Sepse, Sepse grave.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Sepsis is a major cause of hospitalization and the leading cause of death in intensive care units. Currently there are several treatment guidelines and questions regarding the use of corticosteroids in severe sepsis and septic shock. The aim of this study was to compare the various views, and optimize the quality and safety of treatment of severe sepsis and septic shock.

**CONTENTS:** Review of studies published between 1993 and 2009 in the databases Pubmed, Cochrane and Embase Library, LILACS, through the keywords: "sepsis", "septic shock", "steroids" and "corticosteroids" as well as books in the areas of Intensive Care Medicine. The high rates of morbidity and mortality associated with severe sepsis and septic shock cause high concern before these clinical conditions. While some studies show benefits in survival of patients who used corticosteroids for long term and low dose, an important meta-analysis in which we used the corticosteroids for five days, showed that inefficiency therapy regarding mortality, because there was no evidence of reduction, only speeding time to reversal of shock. Despite medical advances, the rate of its incidence is increasing due to the large number of people with risk factors. In this way, the use of resources corticotherapy can be the key resource to the success of treatment.

**CONCLUSION:** The use of corticosteroids in septic shock is indicated in low doses, for prolonged periods.

**Keywords:** Corticosteroids, Sepsis, Septic shock, Severe sepsis, Steroids.

### INTRODUÇÃO

A sepse é uma causa importante de internação e uma das principais causas de morte no ambiente da terapia intensiva<sup>1</sup>.

A definição de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) pela *Society of Critical Care of Medicine* inclui pelo menos dois dos seguintes critérios: febre ou hipotermia; frequência cardíaca maior que 90 bpm; taquipneia ou PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg ou ainda leucocitose (> 12000), leucopenia (< 4000) ou presença de formas imaturas no leucograma (> 10%). Na ocorrência de SIRS associada à infecção diagnosticada ou fortemente presumível tem-se o diagnóstico de sepse. Na presença de disfunção orgânica, o termo utilizado é sepse grave. Quando o paciente em sepse grave que mantém instabilidade hemodinâmica, apesar da adequada ressuscitação volêmica, e que requer o uso de agentes vasopressores, está instituído o choque séptico<sup>2</sup>.

Mundialmente, a sepse grave e o choque séptico ainda são condições de saúde amplamente associadas à morbidade e mortalidade<sup>3</sup>. A taxa

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

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

Apresentado em 05 de outubro de 2010

Aceito para publicação em 24 de janeiro de 2011

Endereço para correspondência:

Dr. Hélio Penna Guimarães

UTI da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.

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

04024-002 São Paulo, SP.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

de mortalidade da sepse grave varia entre 20% e 25% e na evolução para o choque séptico esta taxa sobe para até 50%<sup>4</sup>. Em 2009, o Departamento de Emergências Médicas da Carolina do Norte calculou que o número de internações por sepse grave dobrou desde a última década nos Estados Unidos e hoje se estima que aproximadamente 750.000 pessoas sejam afetadas anualmente, o que faz da sepse grave a décima causa de morte naquele país<sup>5</sup>.

No Brasil, os dados epidemiológicos sobre estas condições são escassos. O estudo BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*) realizado entre maio de 2001 e janeiro de 2002, coletou dados em cinco UTI brasileiras, sendo observada incidência de 36 e 30 por 1000 pacientes-dia em relação à sepse grave e choque séptico, respectivamente. A taxa de mortalidade em pacientes com sepse grave foi de 47,3%, enquanto que a de choque séptico foi 52,2%, sendo o trato respiratório o principal local de infecção<sup>6</sup>. Vale ressaltar que esta doença é a principal causa de morte nas UTI deste país, gerando elevado impacto econômico e social<sup>7</sup>. Diante disso, buscaram-se terapias mais eficientes para o seu tratamento. Há aproximadamente 60 anos, foi iniciado na prática clínica o uso de glicocorticoides, sendo amplamente disponíveis, atuando como potentes agentes antiinflamatórios, seu uso reduziu a morbimortalidade de muitas doenças graves desde então<sup>8</sup>. Desta forma, o papel destas medicações nos casos de choque séptico começou a ser questionado.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão narrativa entre os anos de 1993 a 2009, com busca de revisões sistemáticas, metanálises e *clinical trials* publicados nas bases de dados Pubmed, *Cochrane Library*, Embase LILACS com ênfase nos descritores: “sepsis”, “septic shock”, “steroids” e “corticosteroids”, além de livros-texto da área de medicina intensiva.

Devido às várias orientações terapêuticas e dúvidas quanto ao emprego dos corticoides na sepse grave e no choque séptico, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre este assunto que ainda permanece controverso, com a finalidade de auxiliar na segurança da prescrição nestas situações.

O objetivo deste estudo foi confrontar os diversos pontos de vista, bem como aperfeiçoar a qualidade e segurança do tratamento da sepse grave e choque séptico.

## CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO DA CORTICOTERAPIA

O cortisol é o principal hormônio esteroide do grupo dos glicocorticoides, sendo produzido pela zona fasciculada do córtex adrenal. Sua secreção é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e regulada pelo sistema nervoso central através do estímulo neural desencadeado por situações de estresse. Cerca de 80% do cortisol é ligado a uma proteína transportadora, formando o complexo hormônio-receptor, que entra no núcleo da célula, onde irá deprimir ou estimular a síntese proteica através da interação com o DNA ou proteínas do processo de transcrição<sup>8</sup>.

A ação antiinflamatória do corticoide deve-se a interação com fatores de transcrição IL-6 (NF-IL6) diminuindo a síntese de reagentes da fase aguda. Quando ele reage com AP-1 e com fatores de transcrição kB (NF-kB), inibe a síntese de vários fatores pró-inflamatórios (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6 e IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ). Portanto, age evitando a migração de células inflamatórias da circulação para os tecidos, bloqueando a síntese de várias quimiocinas. Outro mecanismo de ação

é a inibição da síntese da fosfolipase A<sub>2</sub>, que bloqueia a cascata do ácido aracônico e a produção de leucotrieno, principal mediador inflamatório em humanos. Consequentemente ocorre inibição da ciclo-oxigenase-2 e indução não constitutiva da NO-sintase<sup>9</sup>.

Apesar disso, o uso de corticoides como terapia adjuvante na sepse grave e choque séptico ainda é questionável. Enquanto alguns pequenos estudos demonstraram benefícios na sobrevida de pacientes que fizeram uso desta terapia<sup>10</sup>, em 2008, o estudo mais relevante, CORTICUS, não evidenciou a redução da mortalidade, demonstrando diminuição no tempo de reversão do choque<sup>11</sup>.

Contudo, mesmo com a crescente taxa de incidência por aumento da população em risco (imunodeprimidos, idosos, presença de múltiplas comorbidades e transplantados), a taxa de mortalidade global por choque séptico está diminuindo devido aos avanços nos cuidados médicos<sup>12</sup>.

Em 2007, Cicarelli, Vieira e Benseñor<sup>13</sup> propuseram a investigação da eficácia do uso precoce de dexametasona em pacientes com choque séptico a fim de evitar sua progressão. A terapêutica foi instituída em 29 pacientes com diagnóstico de choque séptico admitidos na UTI do Hospital das Clínicas de São Paulo, aleatorizados em dois grupos: Grupo D (dexametasona 2 mg/kg em intervalos de 36 horas) e Grupo P (solução fisiológica a 0,9% com intervalo de 36 horas) foram acompanhados com uma avaliação periódica a cada 7 dias. Os resultados mostraram que a taxa de mortalidade do Grupo D neste período foi de 21% e o Grupo P de 67% (RR = 0,31; 95% IC 0,11-0,88). Com o período de 28 dias a taxa de mortalidade para o Grupo D foi de 50% e o para o Grupo P de 80% (RR = 0,63; 95% IC 0,31-1,29). Nos achados finais o estudo comprovou que o tratamento precoce com a dexametasona reduziu a mortalidade em sete dias, com tendência a diminuir com 28 dias.

Em 2008, o estudo CORTICUS, duplamente encoberto e multicêntrico aleatorizou 499 pacientes, sendo controle-placebo. Destes, 251 pacientes receberam 50 mg de hidrocortisona, por via venosa a cada 6 horas durante cinco dias. Os resultados demonstraram que as taxas de mortalidade não tiveram diferença significativa entre os grupos, sendo 86 mortes para o grupo de pacientes que recebeu hidrocortisona (34,3%; 95% IC, 28,3-40,2) e 78 mortes para o grupo que recebeu placebo (31,5%; 95% IC, 25,6-37,3; p = 0,51). Outro parâmetro analisado foi o tempo de reversão do choque, que desta vez, demonstrou um resultado consideravelmente menor para aqueles que receberam a corticoterapia, 3,3 dias (95% IC, 2,9-3,9) versus 5,8 dias (95% IC, 5,2-6,9) do grupo placebo<sup>11</sup>. Os achados evidenciaram que estes pacientes reverteram o choque séptico mais rapidamente. Contudo, apresentaram maior risco na aquisição de nova infecção, assim como na probabilidade de desenvolverem novos episódios de choque séptico ou sepse grave. Com a administração precoce do corticoide estes pacientes tiveram uma otimização na duração efetiva dos vasopressores. Apesar deste aumento de eficácia, a hidrocortisona não modificou a sobrevida nem reverteu o choque séptico nestes pacientes<sup>12</sup>.

A fim de avaliar a influência da dose e duração dos corticoides em adultos com sepse e sepse grave, Annane e col. realizaram uma revisão sistemática. Tendo concluído que para os casos de o paciente estar em uso de altas doses de fármaco vasoativo (noradrenalina > 0,30  $\mu$ g/kg/min), deve-se iniciar hidrocortisona (200 a 300 mg/d) e mantê-la por 7 dias. Caso necessário, pode-se optar por realizar um

teste de estimulação com ACTH. Considerar suspensão do corticoide naqueles pacientes que elevam o cortisol acima de 9 µg/dL e diminuir a dose de corticoide assim que o choque séptico seja revertido, pode ser necessário a diminuição de forma escalonada e a adição de fludrocortisona (50 µg/dL) por dia naqueles cuja produção foi suprimida pela reposição endógena<sup>4</sup>.

Há controvérsias a respeito da dose da hidrocortisona nas situações de choque séptico. O uso de altas doses de corticoides, visando aumentar a atividade antiinflamatória, não apresentou qualquer melhoria na sobrevida dos pacientes<sup>14</sup>. Em sete estudos analisados, a mortalidade em 28 dias foi de 179 de 539 (33,2%) para os que usaram corticoterapia em altas doses *versus* 159 de 504 (31,5%) do controle (RR, 0,94; 95% IC. 0,69-1,30)<sup>4</sup>. Contudo, resultado dife-

rente foi observado naqueles com tratamento superior a 5 dias e com doses baixas de hidrocortisona ou equivalente, sendo justificados pela reversão da resposta inflamatória, neste caso 12 estudos foram analisados onde se constatou que a mortalidade em 28 dias foi de 236 de 629 (37,5%) para os que usaram corticoterapia *versus* 264 de 599 (44,1%) do controle (RR, 0,84; 95% IC 0,72-0,97 p = 2)<sup>4,15</sup>. No que diz respeito à composição da terapêutica, a combinação da hidrocortisona com a fludrocortisona, estudada em 300 pacientes aleatorizados com placebo, observou-se benefícios na mortalidade ao final de 28 dias sendo 91 mortes (61%) para o grupo placebo *versus* 82 mortes (55%) para o grupo que recebeu corticoides (RR: 0,71 95% IC, 0,53-0,97; p = .03). Segundo a pesquisa para cada 8 pessoas tratadas com esta corticoterapia uma vida foi salva (NNT:

Tabela 1- Características dos estudos analisados

| Fonte/Parâmetros Analisado   | Nº de Estudos | Nº de Pacientes | Resultados  | Conclusão                                      |
|--|---------------|-----------------|---|--|
| Annane e col. <sup>9</sup><br>2002/Mortalidade em 28 dias com terapêutica combinada      | 1             | 300             | Grupo corticoide: 82 mortes (55%)<br>Grupo placebo: 91 mortes (61%)   | Favorável à corticoterapia                     |
| Cicarelli, Vieira e Benseñor <sup>13</sup><br>2008/Mortalidade 7 <i>versus</i> 28 dias   | 1             | 29              | 7 dias:<br>Grupo corticoide: mortalidade de 21%<br>Grupo placebo: mortalidade de 67%<br>28 dias:<br>Grupo corticoide: mortalidade de 50%<br>Grupo placebo: mortalidade de 80% | Favorável à corticoterapia                     |
| Sprung e col. <sup>11</sup><br>2008/Mortalidade 5 dias                                   | 1             | 499             | 5 dias:<br>Grupo corticoide: 86 mortes (34,3%)<br>Grupo placebo: 78 mortes (31,5%)  | Indiferente à corticoterapia                   |
| Sprung e col. <sup>11</sup><br>2008/Tempo de reversão do choque                          | 1             | 499             | Grupo corticoide: tempo médio de reversão 3,3 dias<br>Grupo placebo: tempo médio de reversão: 5,8 dias  | Favorável à corticoterapia                     |
| Annane e col. <sup>4</sup><br>2009/análise quantitativa da dose em 28 dias (alta dose)   | 7             | 1043            | 28 dias:<br>Grupo corticoide: 179 mortes (33,2%)<br>Grupo placebo: 159 mortes (31,5%)   | Indiferente à corticoterapia                   |
| Annane e col. <sup>4</sup><br>2009/análise quantitativa da dose em 28 dias (baixa dose)  | 12            | 1228            | 28 dias:<br>Grupo corticoide: 236 mortes (37,5%)<br>Grupo placebo: 264 mortes (44,15)   | Favorável à corticoterapia                     |
| Annane e col. <sup>4</sup><br>2009/efeitos colaterais (hemorragia gastrointestinal)      | 15            | 1594            | Grupo corticoide: 7,9% apresentaram sangramento<br>Grupo placebo: 7,3% apresentaram sangramento   | Favorável à corticoterapia                     |
| Annane e col. <sup>4</sup><br>2009/efeitos colaterais (superinfecções)                   | 15            | 1917            | Grupo corticoide: 18,7% apresentaram superinfecções<br>Grupo placebo: 18,2% apresentaram superinfecções   | Favorável à corticoterapia                     |
| Annane e col. <sup>4</sup><br>2009/efeitos colaterais (fraqueza neuromuscular)           | 15            | 811             | Grupo corticoide: 1% apresentou fraqueza muscular<br>Grupo placebo: 1,7% apresentaram fraqueza muscular   | Favorável à corticoterapia                     |
| Annane e col. <sup>4</sup><br>2009/efeitos colaterais (hiperglicemia)                    | 15            | 1434            | Grupo corticoide: 51,7% apresentaram hiperglicemia<br>Grupo placebo: 45,6% apresentaram hiperglicemia   | Favorável à corticoterapia                     |
| Annane e col. <sup>4</sup><br>2009/efeitos colaterais (hipernatremia)                    | 15            | 805             | Grupo corticoide: 31,4% apresentaram hipernatremia<br>Grupo placebo: 19,2% apresentaram hipernatremia   | Favorável à corticoterapia                     |
| Loisa e col. <sup>16</sup><br>2007/forma de administração para controle da hiperglicemia | 1             | 48              | Grupo corticoide <i>bolus</i> : 15,7 ± 8,5 episódios de hiperglicemia<br>Grupo corticoide infusão contínua: 10,5 ± 8,6 episódios de hiperglicemia                             | Favorável à corticoterapia em infusão contínua |

1/8)<sup>9</sup>. Todavia, novos estudos estão em andamento para confirmar esta questão. Esta terapêutica não é isenta de efeitos colaterais, entretanto, essa análise não demonstrou risco aumentado de sangramento gastroduodenal, superinfecções, fraqueza neuromuscular adquirida, hiperglicemia e hipernatremia (sangramento gastrointestinal 65 de 827(7,9%) entre os que usaram corticoterapia *versus* 56 de 767 (7,3%) do controle (RR, 1,12;95% IC 0,8-1,53; p = 50); Superinfecções em 184 de 983 (18,7%) *versus* 170 de 934 (18,2%) (RR, 1,01; 95% IC 0,82-1,25; p = .92); fraqueza neuromuscular 4 de 407 (1%) *versus* 7 de 404 (1,7%) (RR, 0,63; 95% CI,0,12-3,35; p = .58); hiperglicemia em 385 de 745 (51,7%) *versus* 314 de 689 (45,6%) (RR,1,16; 95% IC 1,07-1,25; p = 0,001); hipernatremia em 127 de 404 (31,4%) *versus* 77 de 401 (19,2%) (RR, 1,61; 95% IC 1,26-2,06; p = 0,001)<sup>4</sup>.

A hiperglicemia pode ser considerada um efeito colateral da corticoterapia no tratamento de pacientes com sepse. Visando uma melhora para esse quadro, no ano de 2007, Loisa e col.<sup>16</sup> realizaram estudo comparativo em relação à forma de administração da hidrocortisona. Ao avaliar o uso do corticoide em 48 pacientes (n = 48) com infusão contínua ou *bolus*, observou-se que o número de episódios de hiperglicemia foi significativamente maior nos pacientes que receberam terapia de *bolus* (n = 48 pacientes, *bolus*: 15,7 ± 8,5, infusão contínua: 10,5 ± 8,6 episódios por paciente, p = 0,039).

O uso de corticoides em crianças ainda não está bem estabelecido, uma vez que os estudos nesta população apresentam baixa qualidade metodológica<sup>17</sup>.

A fim de orientar a conduta frente a sepse grave e o choque séptico foi criado em 2004, e atualizado em 2008, o *Surviving Sepsis Campaign*. Esta iniciativa internacional objetiva aumentar a conscientização e melhorar o desfecho nestas condições clínicas. Recomenda-se iniciar com hidrocortisona (200 a 300 mg/dia), em infusão contínua ou em doses fracionadas em 4 vezes ao dia, naqueles pacientes em uso de doses altas de vasopressores, a despeito da reposição volêmica; e doses superiores não estão indicadas<sup>18</sup>. A tabela 2 descreve as indicações da corticoterapia proposta pela *Surviving Sepsis Campaign*<sup>18</sup>. Assim, este guia terapêutico auxilia na escolha da melhor estratégia diante destas situações na prática clínica diária.

Tabela 2 - Indicações da corticoterapia pela *Surviving Sepsis Campaign*

- Hidrocortisona por via venosa (200 a 300 mg), por 7 dias, divididos de 3 a 4 doses ao dia .
- Considerar hidrocortisona por via venosa para adultos com choque séptico quando a hipotensão não estiver responsiva à administração de fluido e vasopressor.
- Teste de estimulação com ACTH NÃO é recomendado para identificar qual paciente com choque séptico deve receber hidrocortisona.
- Preferir hidrocortisona à dexametasona.
- Inclusão de fludrocortisona (50 µg), por via oral uma vez ao dia, como alternativa para a indisponibilidade de hidrocortisona no caso do esteroide utilizado não estar realizando uma ação mineralocorticoide efetiva. Fludrocortisona é opcional se a hidrocortisona é usada.
- A retirada da corticoterapia pode ser feita quando vasopressores não são mais necessários
- A dose de hidrocortisona deve ser inferior à 300mg/dia.
- NÃO fazer uso da corticoterapia em sepse na ausência de choque a menos que seja um paciente endocrinológico ou que o histórico de corticoide permita.

\*Adaptado de Dellinger e col.<sup>18</sup>

## CONCLUSÃO

Apesar dos estudos que não mostraram redução na mortalidade naqueles com sepse grave ou choque séptico com o uso de corticoide, o *Surviving Sepsis Campaign* recomenda a administração de hidrocortisona em baixas doses (200 a 300 mg/d), divididas em 3 a 4 vezes ao dia ou em infusão contínua, por um período de até 7 dias.

## REFERÊNCIAS

1. Zanon F, Caovilla JJ, Michel RS, et al. Sepse na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. Rev Bras Ter Intensiva, 2008;20(1):128-34.
2. Vendrame LS, Ribas RW. Abordagem do choque. In: Falcão LFR, Guimarães HP, Amaral JLG, (editores). Medicina Intensiva para a graduação. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 143-58.
3. Annane D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. Curr Opin Crit Care 2005;11(5):449-53.
4. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. JAMA 2009;301(22):2362-75.
5. Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, et al. One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. Crit Care 2009;13(5):R167.
6. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, et al. Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). Crit Care 2004;8(4):R251-60.
7. Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. Rev Bras Ter Intensiva 2006;18(1):9-17.
8. Alves C, Robazzi TC, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. J Pediatr 2008;84(3):192-202.
9. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288(7):862-71.
10. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 1998;26(4):645-50.
11. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008;358(2):111-24.
12. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, et al. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2009;49(1):93-101.
13. Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. Sao Paulo Med J 2007;125(4):237-41.
14. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and metaanalysis of the literature. Crit Care Med 1995;23(8):1430-9.
15. Annane D, Cavillon JM. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? Shock 2003;20(3):197-207.
16. Loisa P, Parviainen I, Tenhunen J, et al. Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial. Crit Care 2007;11(1):R21.
17. Slusher T, Gbadero D, Howard C, et al. Randomized placebo-controlled, double blinded trial of dexamethasone in African children with sepsis. Pediatr Infect Dis J 1996;15(7):579-83.
18. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36(1):296-327.

# Síndrome metabólica: atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese\*

## *Metabolic syndrome: updated diagnostic criteria and impact of oxidative stress on metabolic syndrome pathogenesis*

Ana Lúcia Anjos Ferreira<sup>1</sup>, Camila Renata Correa<sup>1</sup>, Cristiana Maria Murbach Freire<sup>1</sup>, Priscila Lucélia Moreira<sup>2</sup>, Carolina Bragiola Berchieri-Ronchi<sup>2</sup>, Raíssa Amélia Silva Reis<sup>1,3</sup>, Célia Regina Nogueira<sup>1</sup>

\*Recebido do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Tem sido estimado que a síndrome metabólica (SM) afeta uma substancial porcentagem da população idosa e de média idade, conferindo um aumento de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2), riscos esses que irão conduzir a uma situação economicamente insustentável nos próximos anos. O objetivo deste estudo foi apresentar critérios diagnósticos atualizados, detalhar o papel do estresse oxidativo em cada um dos diversos sinais, sumarizar os principais estudos clínicos e experimentais, e abordar o tratamento com antioxidantes.

**CONTEÚDO:** SM corresponde a um conjunto de anormalidades, incluindo entre outros sinais, aumento da pressão arterial, alteração da glicemia, hipertrigliceridemia, baixos níveis de lipoproteína-colesterol de baixa densidade e obesidade abdominal. Estresse oxidativo é um importante mecanismo no desenvolvimento dos sinais da SM.

**CONCLUSÃO:** Embora o estresse oxidativo parecesse ser mecanismo determinante na SM, a prescrição de suplementação com antioxidantes não é recomendada de rotina.

**Descritores:** Diabete *mellitus*, Doenças cardiovasculares, Estresse oxidativo.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Metabolic syndrome (MS) affects a substantial percentage of the middle-aged and elderly populations and confers increased risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease that ultimately will lead to economically-unsustainable costs of health care in the next years. This review shows updated diagnostic criteria, detailing the role of oxidative stress in each sign, summarizing the main clinical and experimental studies and approaching the antioxidant treatment.

**CONTENTS:** MS correspond to a cluster of abnormalities, including among other signs, raised blood pressure, dysglycemia, and elevated triglyceride levels, low high-density lipoprotein cholesterol levels, and abdominal obesity. Oxidative stress is important mechanism involved in the MS sign development.

**CONCLUSION:** Although oxidative stress seems to play an important role in its pathophysiological mechanism, routine use of antioxidant supplements is not recommended.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, Diabetes mellitus, Oxidative stress.

### INTRODUÇÃO

Originalmente descrita por Reaven em 1988<sup>1</sup>, a síndrome metabólica (SM) é caracterizada por uma constelação de fatores de risco cardiovascular, incluindo dislipidemia aterogênica, anormal tolerância à glicose, hipertensão e obesidade visceral, condições que estão intimamente associadas com resistência à insulina. O maior risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (2 vezes) e de diabete *mellitus* tipo 2 (DM2) (5 vezes) são dois dos vários fatores que determinam a importância do diagnóstico da SM<sup>2</sup>. A prevalência da SM varia de acordo com a idade e com o sexo, destacando-se que o envelhecimento do grupo feminino é marcado pelo aumento de 20% na prevalência da SM [(40-59 anos: homens, 40%; mulheres, 34%); (≥ 60 anos: homens, 41%; mulheres, 56%)]<sup>2-4</sup>. Diante do exposto, a SM deve ser encarada como um problema de saúde pública. Desta forma, são exigidas estratégias preventivas para diminuir a incidência e desacelerar a progressão da SM. Uma delas é estabelecer o diagnóstico e a outra é aplicar o tratamento associado à modificação do estilo de vida. Os objetivos do presente estudo foram apresentar critérios diagnósticos atualizados, detalhar o papel do estresse oxidativo em

1. Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu, SP, Brasil

2. Aluna do Programa de Pós-Graduação Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu, SP, Brasil

3. Aluna em Iniciação Científica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Apresentado em 12 de julho de 2010

Aceito para publicação em 24 de setembro de 2010

Endereço para correspondência:

Prof<sup>a</sup> Ana Lúcia Anjos Ferreira

Departamento de Clínica Médica da FMB – UNESP

Distrito de Rubião Júnior, s/nº

18618-970 Botucatu, SP.

E-mail: ferreira@fmb.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

cada um dos diversos sinais, sumarizar os principais estudos clínicos e experimentais e abordar o tratamento com antioxidantes na SM.

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E FISIOPATOLOGIA

Também denominada síndrome X, a SM é diagnosticada<sup>5</sup> quando três dos seguintes critérios estiverem presentes: a) obesidade central (o ponto de corte da circunferência da cintura depende da população<sup>6-8</sup>; (Tabela 1); b) glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL; c) pressão arterial sistólica  $\geq 130$  e/ou diastólica  $\geq 85$  mmHg (vigência de tratamento com fármaco anti-hipertensivo é indicador alternativo); d) triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL (vigência de tratamento com fármaco antitriglicerídeos é indicador alternativo); e) HDL-colesterol: homens  $< 40$  mg/dL; mulheres  $< 50$  mg/dL (vigência de tratamento de HDL-colesterol reduzido é indicador alternativo).

A disfunção endotelial, resistência insulínica, dislipidemia e obesidade abdominal (comum entre os pacientes portadores da SM) são eventos que podem estar associados a vários fatores tais como: estresse oxidativo, estilo de vida (tabagismo, sedentarismo, dieta hipercalórica/hiper-gordurosa) e herança genética (para DM2, coronariopatia e dislipidemia). O estresse oxidativo parece exercer papel relevante na patogênese dos eventos descritos. Em decorrência de tal importância serão apresentados alguns conceitos sobre o tema.

## CONCEITOS BÁSICOS SOBRE ESTRESSE OXIDATIVO

Corresponde a evento resultante do desequilíbrio entre o sistema de defesa antioxidante e a geração de espécies reativas [do oxigênio (ROS) ou do nitrogênio (RNS)]. Tal desequilíbrio resulta na oxidação de importantes biomoléculas (lipídios, proteínas, carboidratos e DNA). Substâncias oxidantes e antioxidantes são gerados em um cenário de reações de óxido-redução, onde a oxidação implica em ganho de elétron e a redução, em perda. Visto que a geração e a ação de substâncias oxidantes e antioxidantes dependem desse sistema de óxido-redução, muitos autores têm atualmente usado o termo desequilíbrio do sistema *redox* para se referir ao estresse oxidativo<sup>9,10</sup>. As espécies reativas, que são geradas tanto por sistemas enzimáticos como não enzimáticos, têm sido implicadas não apenas em grande número de processos fisiológicos, mas também não fisiológicos durante a iniciação e progressão de doenças<sup>11</sup>. Também denominadas radicais livres, as espécies reativas são altamente reativas e incluem: peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), hidroxil ( $\bullet$ OH), superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), *singlet* oxigênio ( $^1O_2$ ), óxido nítrico ( $\bullet$ NO),

ácido hipocloroso, radical hidroperoxil, radical alcoxil ( $LO\bullet$ ) e hidroperoxido [L(R)OOH]. As fontes geradoras de espécies reativas são as que se seguem: mitocôndria (redução incompleta do  $O_2$ ), macrófagos e neutrófilos, endotélio, epitélio, sistemas enzimáticos (mieloperoxidase; xantina oxidase, NADPH-oxidase, NADPH-citocromo P450 redutase, ciclo-oxigenase, óxido nítrico sintetase), reações com metal (Ferro e Cobre) via reação de Fenton e de Haber-Weiss, e reação não enzimática entre os radicais superóxido e óxido nítrico resultando na geração de peroxinitrito. Embora as espécies reativas sejam essenciais para uma variedade de mecanismos de defesa celular<sup>12,13</sup> as ROS (e também as RNS) podem causar lesão oxidativa em biomoléculas (lipídios, proteínas, carboidratos e DNA) quando presentes em número superior à sua neutralização mediada pelo sistema de defesa antioxidante (SDA).

O sistema enzimático óxido nítrico sintetase (NOS) é importante fonte de espécies reativas na SM. Fisiologicamente, a NOS converte a L-arginina em óxido nítrico resultando em relaxamento da musculatura lisa do vaso. Esta reação ocorre na presença de tetraidrobiopterina ( $BH_4$ ), que se converte a dihidrobiopterina ( $BH_2$ ) por meio da redução de  $O_2$  a  $H_2O$ . Em condições patológicas, como na deficiência de substrato (L-arginina) ou de cofatores ( $BH_4$ ), o  $O_2$  não é reduzido completamente à  $H_2O$  [deficiência de  $BH_4$  e L-arginina tem sido demonstrada em tecidos não perfundidos durante choque ou isquemia]<sup>14-16</sup>. Tal redução incompleta gera radical superóxido. O exagero de superóxido estimula o desacoplamento da enzima NOS (eNOS) que, leva à contração do vaso. Tem sido também descrito que a geração exagerada de superóxido pode aumentar a atividade da NADPH-oxidase o que resulta em oxidação do  $BH_4$ , comprometendo sua função como cofator. Desta forma, na deficiência de cofatores, ocorre o desacoplamento da NOS (eNOS) o que resulta em vasoconstrição. A eNOS tem sido demonstrada na aterosclerose, DM, HAS, e hiper-homocisteinemia<sup>17</sup>.

O SDA é constituído por vários componentes endógenos e exógenos. Os endógenos incluem glutathiona reduzida (GSH), glutathiona-peroxidase (GSH-Px), glutathiona-redutase (GSH-Rd), superóxido dismutase (SOD), catalase, ácido úrico, albumina, hemoglobina, transferrina, e bilirrubina. Os exógenos incluem: quelantes de metal (desferoxamina), vitamina E (principalmente  $\alpha$ -tocoferol), carotenóides ( $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -caroteno, licopeno, luteína, zeaxantina, astaxantina, cataxantina), vitamina C, flavonóides, manitol e amino-guanidina. Ainda existem outros como taurina, melatonina, carnosina que são compostos endógenos, mas que podem ser administrados como suplementos. A dieta é importante fonte de antioxidantes, mesmo para os da categoria "antioxidantes endógenos", desde que a função desses depende

Tabela 1 - Recomendações atuais sobre limites de circunferência abdominal para obesidade abdominal de acordo com cada organização de saúde da região<sup>5</sup>.

| População      | Organização <sup>referência</sup>                     | Circunferência Abdominal |              |
|----------------|---|--------------------------|--------------|
|                |   | Homens                   | Mulheres     |
| América do Sul | IDF <sup>6</sup>                                      | $\geq 90$ cm             | $\geq 80$ cm |
| EUA            | AHA/NHLBI (ATP III) <sup>7</sup>                      | $\geq 102$ cm            | $\geq 88$ cm |
| Europa         | <i>European Cardiovascular Societies</i> <sup>8</sup> | $\geq 102$ cm            | $\geq 88$ cm |
| Desc. Europeus | IDF <sup>6</sup>                                      | $\geq 94$ cm             | $\geq 80$ cm |

Desc = descendentes; IDF = *International Diabetes Federation*; AHA = *American Heart Association*; NHLBI = *National Heart, Lung, and Blood Institute*; ATP III = *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

da ingestão via dieta de componentes importantes para o adequado funcionamento desses antioxidantes. Exemplos clássicos são os constituintes de pimentão vermelho (cisteína), castanha do Pará (selênio) e ostra (zinco) que, são importantes para a função do GSH, GSH-Px e Zn-SOD, respectivamente<sup>18</sup>. Além da classificação que diferencia antioxidantes endógenos dos exógenos, há também a importante classificação que enfatiza os compartimentos hidrofílicos e lipofílicos. No compartimento hidrofílico (aquoso) estão presentes ascorbato, flavonoides, albumina, bilirrubina, GSH, GSH-Px, SOD, catalase entre outros. Por outro lado, no compartimento lipofílico estão presentes carotenoides e  $\alpha$ -tocoferol. Há que se destacar que, a ação benéfica de um determinado antioxidante é o resultado de um equilíbrio fino entre antioxidantes (presentes nos compartimentos hidrofílicos e lipofílicos) e a magnitude da geração de ROS e RNS. Caso não seja respeitada esta interação, poderá ocorrer o fenômeno indesejável denominado pró-oxidante. Isto pode ocorrer, por exemplo, na vigência da suplementação isolada com um único antioxidante. Diante desse fato, poder-se-ia então imaginar que, uma mistura de antioxidantes poderia evitar a possível ação indesejável pró-oxidante. Contudo, infelizmente é desconhecida a composição ideal e a dose adequada que cada antioxidante deverá estar presente nessa mistura, apesar de grandes esforços na área.

Como mencionado, o estresse oxidativo ocorre quando a magnitude da produção de espécies reativas supera a capacidade antioxidante o que resulta em oxidação de lipídios (lipoperoxidação), proteínas (carbonilação e/ou nitração), carboidratos (carbonilação) e DNA (oxidação de bases nitrogenadas). A lesão desses importantes componentes celulares leva à alteração da estrutura química, da função e à morte celular. A lipoperoxidação corresponde a uma reação autolimitada composta por etapas de iniciação, propagação e terminação (Figura 1)<sup>19</sup>. Contudo, o exagero de espécies reativas pode re-iniciar o processo resultando em descontrole e geração de produtos citotóxicos como o malondialdeído (MDA). A lesão oxidativa em DNA pode ocorrer nas bases (púricas e pirimídicas) na presença de  $\bullet\text{OH}$  o qual retirando um átomo de hidrogênio das ligações C-H (carboidrato-hidrogênio) gera falsas bases (são chamadas *aducts* de bases de DNA) que podem ser produzidas na presença ou na ausência de  $\text{O}_2$ . As bases falsas geradas podem atuar como oxidantes ou como redutoras (dependendo do local onde foi retirado o átomo de hidrogênio) e comprometem a replicação e a transcrição o que consequentemente levam ao prejuízo da transmissão de informação genética, uma das principais funções do DNA<sup>20</sup>. Há que se destacar também a importância das

reações de nitração e de carbonilação na SM. A nitração de proteínas é resultado da ação indesejável do peroxinitrito levando ao prejuízo da função da proteína em questão<sup>17</sup>. A carbonilação de proteínas ocorre como resultado da ação de produtos da lipoperoxidação avançada (MDA, glioxal, acroleína e 4-hidroxi-nonenal) e da glicação avançada (glioxal e metilglioxal) sobre os sítios nucleofílicos de proteínas, peptídeos (cisteína, lisina e histidina), aminofosfolípidos e DNA. Tal agressão gera a carbonilação irreversível que leva à disfunção de moléculas, células, tecidos e órgãos. O destaque desta reação na SM corresponde ao prejuízo da função da insulina, glicose 6-fosfato desidrogenase e função endotelial (Figura 2).

## O PAPEL DO ESTRESSE NA PATOGÊNESE DA SÍNDROME METALÓGICA

O estresse oxidativo é importante fator na patogênese da SM, em especial, nas seguintes manifestações: resistência insulínica, alterações na insulina, hiperglicemia, disfunção endotelial, dislipidemia e obesidade.

A resistência insulínica (RI) está associada ao estresse oxidativo via peroxinitrito, angiotensina II (angio-II),  $\text{Fe}^{+++}$  e adiponectina. A produção exagerada do *peroxinitrito* na SM<sup>21</sup> pode desencadear a lipoperoxidação. A RI está associado ao aumento dos *estoques de ferritina* ( $\text{Fe}^{+++}$ ) que, via Haber-Weiss, gera hidroxil e consequentemente lipoperoxidação (Figura 3)<sup>22</sup>. A RI também está relacionada com a diminuição da adiponectina, citocina antiaterogênica<sup>23</sup> e amplificadora da sensibilidade à insulina<sup>24</sup>. Paralelamente, o aumento da *angio-II*, já demonstrado nos estados de RI, desempenha papel importante. Tal aumento resulta em hiperatividade de NADPH-oxidase, diminuição da sinalização de insulina, e incremento da produção de endotelina. De fato, tem sido identificado que a infusão de angio-II em animais compromete a sinalização à insulina e induz a RI. Esta afirmação pode ser confirmada pelo bloqueio farmacológico da angio-II que resulta em melhora da sensibilidade à insulina. Por sua vez, níveis elevados de endotelina inibem a sinalização da insulina e estimulam a NADPH-oxidase endotelial a produzir adicional superóxido<sup>25</sup>. Além disso, a resistência insulínica induzida pelo aumento da enzima NOS pode estar relacionada com a S-nitrosação de proteínas envolvidas com etapas iniciais da sinalização da insulina e do seu próprio receptor<sup>26</sup>. Estudo recente utilizando ratos Wistar com obesidade induzida por dieta demonstrou que essa ação é revertida pelo exercício físico agudo<sup>27</sup>.

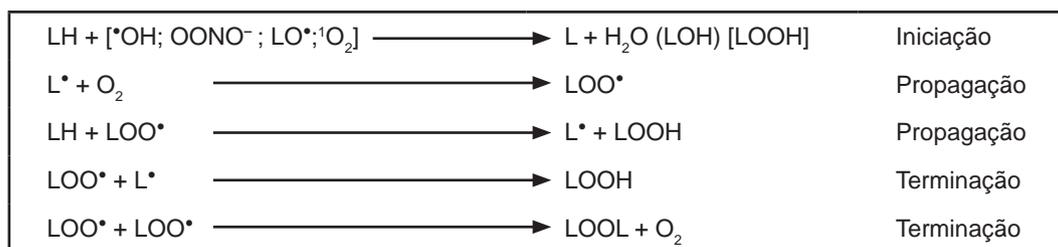


Figura 1 - Lipoperoxidação não enzimática

LH = ácido graxo polinsaturado;  $\bullet\text{OH}$  = radical hidroxil;  $\text{OONO}^-$  = radical peroxinitrito;  $\text{LO}\bullet$  = radical alcoxil;  ${}^1\text{O}_2$  = *singlet* oxigênio;  $\text{L}\bullet$  = radical lipídico;  $\text{LOO}\bullet$  = radical peroxil;  $\text{LOOH}$  = hidroperóxidos lipídicos<sup>19</sup>.

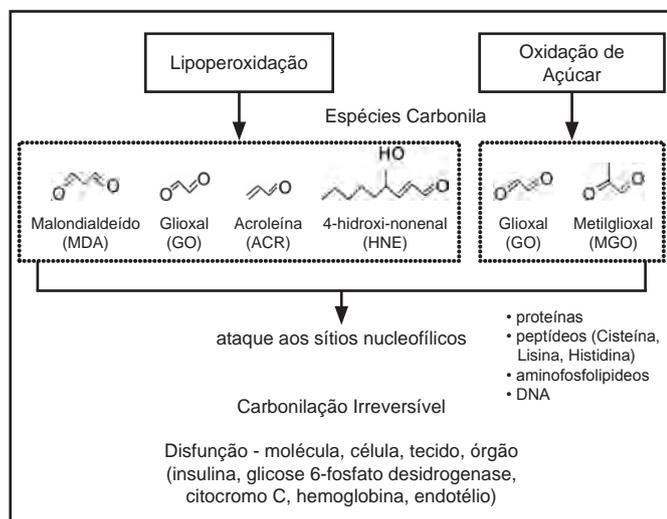


Figura 2 - Carbonilação

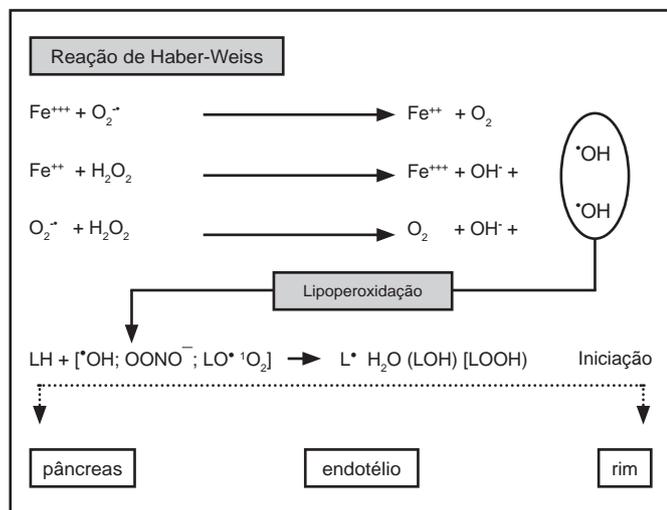


Figura 3 - Papel do ferro na síndrome metabólica

( $Fe^{+++}$ , íon férrico;  $O_2^{\bullet -}$ , radical superóxido;  $Fe^{++}$ , íon ferroso;  $O_2$ , oxigênio;  $H_2O_2$ , peróxido de hidrogênio;  $OH^-$ , hidroxila;  $\bullet OH$ , radical hidroxil;  $OONO^-$ , radical peroxinitrito;  $LO^{\bullet}$ , radical alcoxil;  ${}^1O_2$ , singlet oxigênio;  $L^{\bullet}$ , radical lipídico; LOOH, hidroperóxidos lipídicos)<sup>22</sup>.

O comprometimento da insulina também é associado ao estresse oxidativo. A concentração de insulina pode ser afetada pelo  $Fe^{+++}$ . De fato, alta concentração nos estoques de  $Fe^{+++}$  pode diminuir a extração hepática de insulina<sup>28</sup> e também resultar na produção de  $\bullet OH$  (via Haber-Weiss, que é iniciada com  $Fe^{+++}$ ) que, viabiliza a lipoperoxidação<sup>29</sup> (Figuras 1 e 3). Além disso, tem sido mostrado que a insulina pode modificar-se estruturalmente pelo peroxinitrito via nitração da insulina, o que compromete a sua ligação com o receptor; e, conseqüentemente resulta em RI<sup>30</sup>. Além da modificação estrutural da insulina, o peroxinitrito pode também nitrar o receptor de insulina. O receptor de insulina (pertencente à família Tirosina-Kinase) é uma glicoproteína constituída por tirosina a qual pode ser nitrada em decorrência da ação do peroxinitrito<sup>17</sup>. A nitração da insulina também pode ocorrer porque condições de hiperglicemia induzem diminuição de  $BH_4$  (elemento chave para a manutenção da integridade e função de pro-

teínas compostas por tirosina, como é o caso da insulina, SOD, dopa) o que resulta em deformação e disfunção da insulina.

O estado de hiperglicemia corresponde a outro importante evento associado ao estresse oxidativo na SM. A hiperglicemia depleta  $BH_4$  resultando em diminuição de óxido nítrico (via NOS) com conseqüente vasoconstrição<sup>31</sup>. O aumento da concentração de glicose induz a oxidação da própria glicose gerando glioal e metilglioal (via glicação)<sup>32</sup> que agredem áreas nucleofílicas de importantes constituintes celulares levando à carbonilação irreversível (comprometendo a função de insulina, glicose 6-fosfato desidrogenase, citocromo C e célula endotelial) (Figura 2). A hiperglicemia também exacerba a modificação química de proteínas mediada pela lipoperoxidação<sup>11</sup>. Além disso, níveis elevados de glicose ativam a enzima ciclo-oxigenase (via Lipoperoxidação enzimática) o que aumenta a geração do superóxido<sup>33</sup>. A hiperglicemia induz geração de peroxinitrito derivado da reação entre superóxido e óxido nítrico. O peroxinitrito ativa o PARP (enzima poli(ADPribose)polimerase) que conseqüentemente resulta em quebra de DNA<sup>34</sup>. Tem sido mostrado que o aumento da concentração de glicose induz a formação de nitro-tirosina (via nitração) na parede de artéria de macacos<sup>35</sup> e em pacientes diabéticos durante o período pós-prandial<sup>36</sup>. A geração de um produto final da lipoperoxidação e da glicação avançadas (EAGLE) pode resultar do aumento da concentração de glicose (Figura 2). É em especial relatado que um dos EAGLE [CMC (S-(carboximetil)cisteína)] está aumentado em cultura de células sob hiperglicemia. O CMC é resultado da reação do glioal com cisteína, e é um análogo do bem estabelecido EAGLE<sup>37</sup>.

A disfunção endotelial é outra manifestação da SM que está associada ao estresse oxidativo. De fato, as espécies reativas podem induzir oxidação da fração LDL-colesterol, uma das condições indutoras da formação de células espumosas. Outro fator relevante na disfunção endotelial corresponde ao fato de que portadores de hipertensão apresentam elevação dos níveis de angio-II. Como já referido, a angio-II pode aumentar a atividade da enzima NADPH-oxidase e a concentração de endotelina, condições que resultam em geração de espécies reativas (superóxido)<sup>25</sup>. O aumento de superóxido resulta em diminuição da disponibilidade de óxido nítrico, fato que contribui para a vasoconstrição e aumento da resistência vascular periférica<sup>38</sup>. Estudos *in vivo* e *in vitro* também mostraram que o aumento da pressão intraluminal e do estresse de cisalhamento está associado ao aumento do estresse oxidativo<sup>17</sup>. Além disso, o aumento do peroxinitrito tem sido demonstrado em vaso de ratos espontaneamente hipertensos (SHR)<sup>39</sup> e em modelo experimental de SM<sup>21</sup>.

A dislipidemia e a obesidade abdominal, presentes na SM, também podem estar relacionadas ao estresse oxidativo. Tem sido relatado que o aumento de ácidos graxos livres estimula a NADPH-oxidase a produzir superóxido. Por outro lado, a obesidade abdominal está associada à inflamação. A inflamação é condição ativadora de neutrófilos o que resulta na geração de superóxido. Além disso, a leptina desempenha papel importante na obesidade. É um dipeptídeo liberado pelo tecido adiposo e possui funções de aumentar o apetite, a termogênese, e a massa corporal (via hipotálamo). A obesidade está associada ao aumento da concentração deste dipeptídeo e ao aumento da expressão de genes endoteliais responsáveis por sua geração. A conseqüência disso é que o aumento de leptina

no endotélio ativa o sistema nervoso simpático resultando no aumento da geração de superóxido, da agregação plaquetária e da angiogênese<sup>40</sup>.

### Estudos clínicos e experimentais

Vários estudos têm destacado a importância do estresse oxidativo na patogênese da SM. Estudo clínico<sup>41</sup> comparou 10 portadores de SM (diagnosticados segundo Alexander e col.<sup>42</sup>) com 11 indivíduos controle. Os resultados mostraram que o grupo SM apresentou valor de isoprostano plasmático (marcador de lipoperoxidação) quatro vezes maior do que do grupo controle. Avaliando as subunidades do HDL-colesterol, foi identificada correlação inversa entre a atividade antioxidante do HDL 3c e: resistência à insulina ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,041$ ), nível de isoprostano ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,008$ ) e atividade da enzima para-oxanase (enzima que protege a oxidação do HDL). Deve ser destacado que a HDL é considerada potente antioxidante conforme demonstrado tanto por estudos *in vitro*<sup>43</sup> como *ex-vivo*<sup>44</sup>. A HDL impede a oxidação do LDL e, portanto é potente inibidora da formação de células espumosas. Estudo Americano<sup>29</sup> conduzido pelo Centro Nacional de Estatísticas em Saúde (entre 1988 e 1994) examinou 6044 indivíduos (homens e mulheres de  $\geq 20$  anos, portadores de SM<sup>45</sup>). A amostra foi estratificada em três grupos: mulheres na pré-menopausa, mulheres na pós-menopausa e homens. Foi identificada uma associação direta ( $p < 0,05$ ) entre o valor da ferritina sérica e o número de critérios diagnósticos da SM em cada grupo estudado. Quando os autores exploraram o nível de ferritina dividida em 4 *quartis* foi observado que o aumento do número de critérios foi positivamente correlacionado ao maior *quartil* da ferritina. Estes resultados sugerem que quanto maior o valor da ferritina, maior o número de critérios presentes no diagnóstico e, portanto, maior será a prevalência da síndrome.

Ainda foi observado que, a relação ferritina/prevalência foi correlacionada com: níveis plasmáticos de glicemia, triglicerídeos e com indicadores de resistência insulínica. Como já mencionado, o ferro existente na ferritina ( $Fe^{+++}$ ) pode gerar radical hidroxil, que é uma das mais importantes espécies reativas do  $O_2$ , podendo iniciar a lipoperoxidação e, portanto causar vários efeitos deletérios. Como detalhado a seguir, existem evidências sugerindo que a lipoperoxidação ou o próprio aumento de ferro induz disfunções pancreáticas, endoteliais e renais (Figura 3). Existem evidências que o aumento de  $Fe^{+++}$  pancreático resulta em apoptose das ilhotas levando ao prejuízo da secreção de insulina<sup>29</sup>. A dieta deficiente em ferro resulta em melhora da proteinúria e da filtração glomerular em pacientes portadores de DM2<sup>22</sup>.

Foi também examinada<sup>46</sup> a importante citocina adiponectina, que possui a função sensibilizadora à insulina<sup>24</sup> e também antiaterogênica<sup>23</sup>. Voluntários aparentemente saudáveis com idade média de 56 anos (69 homens e 71 mulheres) apresentaram correlação positiva entre índice de massa corpórea (IMC) e lipoperoxidação [plasmática (MDA) e urinária (8-epi-prostaglandina-F2 $\alpha$ )]. O mesmo foi observado em relação à circunferência da cintura pélvica. Por outro lado, os níveis de adiponectina plasmática foram indiretamente correlacionados tanto com o IMC como também com a cintura. Após esses resultados em humanos, o mesmo grupo de investigadores avaliou os possíveis mecanismos pelos quais o estresse oxidativo ocorre na SM utilizando camundongos ge-

neticamente obesos<sup>47</sup>. Os resultados mostraram que, em relação ao grupo obeso não diabético, o tecido adiposo do grupo obeso-diabético apresentou diminuição de enzimas antioxidantes (catalase, SOD, GSH-Px) e aumento de ROS e da expressão gênica da NADPH-oxidase. Ainda foi observado que a suplementação com apocinina (inibidor de NADPH-oxidase) levou ao aumento da expressão de adiponectina (plasmática e no tecido adiposo), elevação da expressão do gene regulador da adiponectina (PPAR-gama) e melhora de parâmetros plasmáticos (glicemia, insulina, triglicerídeos) e hepáticos (redução da esteatose), sugerindo que a enzima NADPH oxidase é importante modulador da resistência insulínica. Os autores ainda submeterem cultura de adipócitos a diferentes concentrações de  $H_2O_2$  e verificaram que o aumento do  $H_2O_2$  levou ao prejuízo da expressão de adiponectina e de PPAR-gama, e ao aumento da expressão do PAI-1 (fator inibidor do plasminogênio). O conjunto de resultados sugere que a ocorrência do estresse oxidativo no acúmulo de gordura é um fator precoce desencadeador da SM e que o estado redox no tecido adiposo é um alvo terapêutico potencialmente útil na obesidade associada à SM. Este foi o primeiro estudo a mostrar a importância da NADPH-oxidase no tecido adiposo de obesos. A grande contribuição do estudo foi que a NADPH-oxidase é enzima presente no tecido adiposo de obesos sendo essa capaz de gerar espécies reativas e reduzir a importante citocina, adiponectina. E, conseqüentemente contribuir para o aumento da RI, diminuição, aumento de esteatose hepática e prejuízo plasmático de insulina plasmática, glicemia e triglicerídeos.

## SUPLEMENTAÇÃO COM ANTIOXIDANTES NA SM

### Antioxidantes convencionais

Vários estudos têm mostrado a ação protetora da suplementação com antioxidantes na SM. A suplementação com vitamina E melhorou a ação insulínica e a lipoperoxidação em ratos Zucker<sup>48</sup> (Zucker representa um dos modelos experimentais para estudo de SM). A ação benéfica no tônus vascular (vasodilatação) tem sido mostrada com a suplementação com vitamina C tanto por estudos experimentais<sup>49</sup> como por estudos clínicos<sup>50</sup>. Além disso, a vitamina C tem sido eficiente na neutralização do superóxido gerado pela hiperglicemia em portadores de DM<sup>31</sup>. Estudos com antioxidantes neutralizadores de peroxinitrito (por exemplo, GSH e vitaminas C e E<sup>51</sup>) mostraram resultados conflitantes. Um deles indicou que inibidores de peroxinitrito e inibidores de NOS podem atenuar complicações do DM (nefropatia, retinopatia)<sup>52</sup> e outro mostrou que o uso isolado de antioxidantes lipofílicos ( $\alpha$ -tocoferol, carotenóides) não protegeu contra a modificação *in vitro* do LDL induzida pelo peroxinitrito<sup>53</sup>. Outro estudo demonstrou que o quelante de metal (LR-90) pode melhorar a glomerulopatia em decorrência de sua atenuação de produtos citotóxicos (derivados da glicação avançada)<sup>54</sup>. Por outro lado, o uso de vitamina C, E, e  $\beta$ -caroteno não tem indicado benefício no retardamento do desenvolvimento de coronariopatia em humanos<sup>55,56</sup>. Recente metanálise alertou para o uso específico da vitamina E mostrando que humanos que consumiram o suplemento em doses superiores a 400 UI/dia apresentaram aumento do risco de morte devido à doença coronariana<sup>57</sup>.

### Antioxidantes não convencionais

A ação de agentes antiespécie carbonila (anti-carbonila) (Figura 2) também tem sido examinada por vários autores. Estudos utilizando modelo experimental de DM (sptreptozocina) identificaram retardo da disfunção renal após suplementação com GSH<sup>58</sup> e atenuação do acúmulo glomerular de espécies carbonila com o tratamento com a associação de taurina e n-acetil cisteína<sup>59</sup>. A ingestão de compostos contendo cisteína, naturalmente presentes em plantas (alho, cebola, pimentão), melhorou marcadamente complicações do DM e significativamente diminuíram níveis de MDA renal em camundongos diabéticos<sup>60</sup> como consequência da provável ação anti-carbonila da cisteína<sup>11</sup>. A função protetora da carnosina tem sido mostrada em doenças associadas ao DM<sup>61-63</sup>. Em fase de publicação, há um estudo que mostrou melhora significativa da dislipidemia, hipertensão, e lesão renal após a administração crônica de carnosina em modelo animal (ratos Zucker)<sup>64</sup> (com permissão dos autores). A ação anti carbonila da amino-guanidina tem se mostrado controversa. Assim, um estudo clínico identificou retardo da nefropatia diabética<sup>65</sup> e outro observou ausência de benefício em pacientes diabéticos<sup>66</sup>. Já, estudos experimentais utilizando amino-guanidina identificaram benefício na prevenção da hipertrofia cardíaca (via atenuação da carbonilação de proteínas)<sup>67</sup>, nefropatia, neuropatia, retinopatia e aterosclerose induzida por DM<sup>68</sup>. A metformina corresponde a outro agente anti-carbonila que, reage com glioxal e metil-glioxal. Esta ação contribui para a inibição de adesão endotelial induzida por monócito, da expressão de moléculas de adesão endotelial e da formação de células espumosas<sup>69</sup>. Isto sugere que a metformina pode reduzir o risco de complicações vasculares no DM-II. A piridoxamina é um composto hidrossolúvel que tem emergido como um agente promissor porque é potente inibidor da reação de Maillard, implicada na patogênese da complicação vascular do DM. A ação benéfica anti-carbonila da piridoxina foi demonstrada em ratos Zucker pela melhora da nefropatia, dislipidemia e bloqueio de produtos finais da glicação avançada<sup>70</sup>.

### CONCLUSÃO

A ação multifacetada do estresse oxidativo parece ocupar papel central nas manifestações da SM, incluindo disfunção endotelial, insulínica, resistência insulínica, obesidade abdominal e hiperlipidemia. Sua importância é apoiada nas alterações de marcadores do estresse oxidativo (lipoperoxidação, carbonilação, nitração e da capacidade antioxidante) evidenciados por modelos animais e estudos clínicos. A intervenção com antioxidantes parece atenuar o comprometimento endotelial em especial nos modelos experimentais. Apesar de não haver ainda comprovação farmacológica da atividade anti-carbonila da carnosina, estratégias usando suplementação com D-carnosina parecem corresponder a uma área promissora na prevenção ou atenuação da obesidade, hipertrigliceridemia, complicações do DM (nefropatia, retinopatia) e da hipertensão. Contudo, apesar de seu potencial mérito, a recomendação dos antioxidantes não deve fazer parte da conduta de rotina de pacientes portadores da síndrome tendo em vista a necessidade em se estabelecer a segurança e eficácia de suplementos como tratamento ou prevenção da síndrome metabólica.

### REFERÊNCIAS

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-9.
3. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(10):1283-9.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-9.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
7. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):51S-209S.
8. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194(1):1-45.
9. Poli G, Schaur RJ, Siems WG, et al. 4-hydroxynonenal: a membrane lipid oxidation product of medicinal interest. *Med Res Rev* 2008;28(4):569-631.
10. Santos CX, Tanaka LY, Wosniak J, et al. Mechanisms and implications of reactive oxygen species generation during the unfolded protein response: roles of endoplasmic reticulum oxidoreductases, mitochondrial electron transport, and NADPH oxidase. *Antioxid Redox Signal* 2009;11(10):2409-27.
11. Aldini G, Dalle-Donne I, Facino RM, et al. Intervention strategies to inhibit protein carbonylation by lipoxidation-derived reactive carbonyls. *Med Res Rev* 2007;27(6):817-68.
12. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol* 2004;122(4):339-52.
13. Oneschuk D, Younus J. Natural health products and cancer chemotherapy and radiation therapy. *Oncol Rev* 2008;1(4):233-42.
14. Patel RP, McAndrew J, Sellak H, et al. Biological aspects of reactive nitrogen species. *Biochem Biophys Acta* 1999;1411(2-3):385-400.
15. Rubbo H, Denicola A, Radi R. Peroxynitrite inactivates thiol-containing enzymes of *Trypanosoma cruzi* energetic metabolism and inhibits cell respiration. *Arch Biochem Biophys* 1994;308(1):96-102.
16. Rubbo H, O'Donnell V. Nitric oxide, peroxynitrite and lipoxigenase in atherogenesis: mechanistic insights. *Toxicology* 2005;208(2):305-17.
17. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007;87(1):315-424.
18. Ferreira AL, Matsubara LS. Free radicals: concepts, associated diseases, defense system and oxidative stress. *Rev Assoc Med Bras* 1997;43(1):61-8.
19. Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods Mol Biol* 1998;108:101-6.

20. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, et al. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003;17(10):1195-214.
21. Kagota S, Yamaguchi Y, Tanaka N, et al. Disturbances in nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate system in SHR/NDmcr-cp rats, a model of metabolic syndrome. *Life Sci* 2006;78(11):1187-96.
22. Facchini FS, Saylor KL. A low-iron available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2003;52(5):1204-9.
23. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003;278(4):2461-8.
24. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8(7):731-7.
25. Bahia L, de Aguiar LG, Villela NR et al. The endothelium in the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(2):291-303.
26. Carvalho-Filho MA, Ueno M, Hirabara SM, et al. S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/Akt: a novel mechanism of insulin resistance. *Diabetes* 2005;54(4):959-67.
27. Pauli JR, Ropelle ER, Cintra DE, et al. Acute physical exercise reverses S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1 and protein kinase B/Akt in diet-induced obese Wistar rats. *J Physiol* 2008;586(2):656-71.
28. Ferrannini E. Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet* 2000;355(9222):2181-2.
29. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27(10):2422-8.
30. Chi Q, Wang T, Huang K. Effect of insulin nitration by peroxynitrite on its biological activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;330(3):791-6.
31. Giugliano D, Paolisso G, Coppola L. Hyperglycaemia and endothelial dysfunction in human diabetes: does oxidative stress play a role? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1997;7(2):100-4.
32. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab* 2004;10(1):1-15.
33. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med* 1993;16(3):383-91.
34. Szabo C, Zingarelli B, O'Connor M, et al. DNA strand breakage, activation of poly (ADP-ribose) synthetase, cellular energy depletion are involved in the cytotoxicity of macrophages and smooth muscle cells exposed to peroxynitrite. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(5):1753-8.
35. Pennathur S, Wagner JD, Leeuwenburgh C, et al. A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease. *J Clin Invest* 2001;107(7):853-60.
36. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003;26(5):1589-96.
37. Thorpe SR, Baynes JW. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids* 2003;25(3-4):275-81.
38. Cai H, McNally JS, Weber M, et al. Oscillatory shear stress upregulation of endothelial nitric oxide synthase requires intracellular hydrogen peroxide and CaMKII. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37(1):121-5.
39. Hong HJ, Hsiao G, Cheng TH, et al. Supplementation with tetrahydrobiopterin suppresses the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2001;38(5):1044-8.
40. Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281(5363):1683-6.
41. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4963-71.
42. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52(5):1210-4.
43. Kunitake ST, Jarvis MR, Hamilton RL, et al. Binding of transition metals by apolipoprotein A-I-containing plasma lipoproteins: inhibition of oxidation of low-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89(15):6993-7.
44. Klimov AN, Gurevich VS, Nikiforova AA, et al. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo. *Atherosclerosis* 1993;100(1):13-8.
45. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH publ no 1. Bethesda, MD; 2001. p. 3670.
46. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257(1):79-83.
47. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114(12):1752-61.
48. Laight DW, Desai KM, Gopaul NK, et al. F2-isoprostane evidence of oxidant stress in the insulin resistant, obese Zucker rat: effects of vitamin E. *Eur J Pharmacol* 1999;377(1):89-92.
49. Heller R, Munscher-Paulig F, Grabner R, et al. L-Ascorbic acid potentiates nitric oxide synthesis in endothelial cells. *J Biol Chem* 1999;274(12):8254-60.
50. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996;97(1):22-8.
51. Lee J, Hunt JA, Groves JT. Manganese porphyrins as redox-coupled peroxynitrite reductases. *J Am Chem Soc* 1998;120(24):6053-61.
52. Coppey LJ, Gellett JS, Davidson EP, et al. Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Diabetes* 2001;50(8):1927-37.
53. Pannala AS, Rice-Evans C, Sampson J, et al. Interaction of peroxynitrite with carotenoids and tocopherols within low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1998;423(3):297-301.
54. Figarola JL, Scott S, Loera S, et al. LR-90 a new advanced glycation endproduct inhibitor prevents progression of diabetic nephropathy in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 2003;46(8):1140-52.
55. Marchioli R. Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease: laboratory, epidemiological and clinical trial data. *Pharmacol Res* 1999;40(3):227-38.
56. Maxwell SR. Antioxidant vitamin supplements: update of their potential benefits and possible risks. *Drug Saf* 1999;21(4):253-66.
57. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142(1):137-46.
58. Ueno Y, Kizaki M, Nakagiri R, et al. Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. *J Nutr* 2002;132(5):897-900.
59. Odetti P, Pesce C, Traverso N, et al. Comparative trial of N-acetylcysteine, taurine, and oxerutin on skin and kidney damage in long-term experimental diabetes. *Diabetes* 2003;52(2):499-505.
60. Hsu CC, Yen HF, Yin MC, et al. Five cysteine-containing compounds delay diabetic deterioration in Balb/cA mice. *J Nutr* 2004;134(12):3245-9.

61. Alt N, Carson JA, Alderson NL, et al. Chemical modification of muscle protein in diabetes. *Arch Biochem Biophys* 2004;425(2):200-6.
62. Lee YT, Hsu CC, Lin MH, et al. Histidine and carnosine delay diabetic deterioration in mice and protect human low density lipoprotein against oxidation and glycation. *Eur J Pharmacol* 2005;513(1-2):145-50.
63. Hipkiss AR, Brownson C, Carrier MJ. Carnosine, the anti-ageing, anti-oxidant dipeptide, may react with protein carbonyl groups. *Mech Ageing Dev* 2001;122(13):1431-45.
64. Aldini G, Orioli M, Rossoni G, et al. The carbonyl scavenger carnosine ameliorates dyslipidemia and renal function in Zucker obese rats. *J Cell Mol Med* 2010; (*in press*).
65. Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. ACTION I Investigator Group. *Am J Nephrol* 2004;24(1):32-40.
66. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K, et al. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine clinical trial in overt Type 2 diabetic nephropathy (ACTION II). *Control Clin Trials* 1999;20(5):493-510.
67. Stadler K, Jenei V, Somogyi A, et al. Beneficial effects of aminoguanidine on the cardiovascular system of diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21(2):189-96.
68. Thornalley PJ. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *Arch Biochem Biophys* 2003;419(1):31-40.
69. Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G. Metformin inhibits monocyte adhesion to endothelial cells and foam cell formation. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2003;3(4):302-10.
70. Alderson NL, Chachich ME, Youssef NN, et al. The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits lipemia and development of renal and vascular disease in Zucker obese rats. *Kidney Int* 2003;63(6):2123-33.

# Asma e doença cardiovasculares\*

## *Asthma and cardiovascular diseases*

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira<sup>1</sup>, Jose Angelo Rizzo<sup>2</sup>, Emanuel S. C. Sarinho<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife. PE.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A asma e as doenças cardiovasculares (DCV) acometem milhões de pessoas em todo mundo. A imunidade e a inflamação crônica são características dessas doenças. Recentes pesquisas têm associado asma à ocorrência de eventos cardiovasculares. O objetivo deste estudo foi discutir aspectos inflamatórios e imunológicos da asma, das DCV e alguns estudos que associam asma à doença cardiovascular clínica e subclínica.

**CONTEÚDO:** Na asma, os sistemas imunológicos e mediadores inflamatórios têm papel central em sua fisiopatologia, destacando-se a participação de algumas células e substâncias tais como os mastócitos, linfócitos T, macrófagos, interferon gamma, interleucina (IL) 4, IL 5, IL 6, IL 13, imunoglobulina E, fator de necrose tumoral alfa, substância P, neurocinina A e outras. Não existem dúvidas que, dentre as DCV, é a doença aterosclerótica a responsável pela maioria dos eventos clínicos e por considerável parte de sua morbimortalidade. Atualmente, a doença aterosclerótica é associada a um estado inflamatório de baixa intensidade e à imunidade. Os macrófagos, mastócitos, linfócitos T, superglobulinas, selectinas, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, interferon gamma, ligante CD 40, óxido nítrico, fator de necrose tumoral alfa, metaloproteinases e outras moléculas participam da fisiopatologia da doença aterosclerótica.

**CONCLUSÃO:** Estudos revelam que pacientes asmáticos têm maior frequência de eventos clínicos e DCV subclínica quando comparados a pacientes não asmáticos.

**Descritores:** Asma, Doença arterial coronariana, Imunidade, Inflamação.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Millions of people have asthma and cardiovascular disease around the world. The immunity and chronic inflammation are characteristics of these diseases. Studies have showed that there is relationship between asthma and cardiovascular events. The objective of this study was described inflammatory and immunological aspects of the asthma and CVD. We discuss studies which have evaluated the relationship between asthma and CVD (clinical or sub-clinical).

**CONTENTS:** Immunological cells, such as mastocytes, macrophages and T lymphocytes, and inflammatory molecules, such as interferon-gamma, interleukin (IL) 4, IL 5, IL 6, IL13, immunoglobulin's, tumoral necrosis factor alpha, P substance, A neurocinine and others, have a central role in the pathophysiology of the asthma. There is no doubt that among cardiovascular diseases (CVD), the atherosclerosis is responsible for the majority of the clinical events, morbidity, and mortality of this disease. Recently, it has been demonstrated that inflammation and immunity participate in the etiology, progression and instability of the atheroma plaque. Atherosclerosis is currently believed to be a low grade inflammatory disease. Macrophages, mast cells, T lymphocytes, immunoglobulin's, selectins, IL 4, IL 5, IL 6, IL10, IL17, interferon- gamma, CD 40 ligand, nitric oxide, tumoral necrosis factor alpha, matrix metalloproteinase's and others have been show to be involved in the atherosclerotic process.

**CONCLUSION:** The data demonstrates that asthmatic patients have more clinical cardiovascular events and sub-clinical CVD than non-asthmatic patients.

**Keywords:** Asthma, Coronary artery disease, Immunity, Inflammation.

### INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) têm alta incidência e prevalência em todo mundo. Apesar do avanço na prevenção e no tratamento das DCV, sua morbidade e mortalidade apresentam taxas que preocupam a sociedade e os profissionais de saúde<sup>1</sup>.

A asma também é uma doença que acomete milhões de pessoas em todo mundo e tem sido motivo de atendimento e internação de significativo número de pacientes<sup>2</sup>. É possível que essas duas doenças tenham alguns aspectos fisiopatológicos comuns e que essa peculiaridade contribua para a ocorrência de DCV em asmáticos<sup>3,4</sup>.

O objetivo deste estudo foi discutir brevemente aspectos inflamatórios da asma e das DCV, e enfatizar a associação entre asma e risco de doença cardiovascular, especialmente a doença arterial coronariana.

1. Professor do Departamento de Medicina Clínica, Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Cardiologista do Hospital das Clínicas da UFPE. Recife, PE, Brasil

2. Professor Departamento de Pediatria e Doenças Alérgicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Pediatra e Alergologista do Hospital das Clínicas da UFPE. Recife, PE, Brasil

3. Professor Departamento de Medicina Clínica, Disciplina de Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Pneumologista do Hospital das Clínicas da UFPE. Recife, PE, Brasil

Apresentado em 10 de julho de 2010

Aceito para publicação em 02 de setembro de 2010

Conflito de interesses: Nenhum. Fontes de fomento: Nenhuma.

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

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## ASMA, INFLAMAÇÃO E IMUNIDADE

A asma é a doença respiratória crônica de maior prevalência no mundo, sendo estimado que afete 300 milhões de indivíduos de forma significativa. Além do ônus causado para a saúde pública devido ao atendimento frequente em emergências e o aumento das internações com um risco de morte plenamente evitável, a asma prejudica a qualidade de vida dos indivíduos acometidos<sup>5</sup>. Ela faz parte do grupo das doenças alérgicas e, para explicar o aumento da prevalência deste grupo de doenças, foi levantada a hipótese da higiene, proposta por Strachan (1989), que até hoje não foi plenamente confirmada. Em todo o mundo tem havido uma procura por evidências que confirmem que o contato inicial com antígenos ambientais microbianos seja capaz de desviar a resposta do sistema imune para o tipo linfócitos T auxiliares 1 – contra infecções – reduzindo o processo inflamatório eosinofílico característico das doenças atópicas<sup>6-11</sup>.

A inflamação brônquica é o evento fisiopatológico básico e universal em todos os pacientes asmáticos, desde a forma mais leve da doença até as formas graves com risco de morte, e é resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas<sup>7-12</sup>.

Esta resposta inflamatória da asma apresenta infiltração de eosinófilos, degranulação de mastócitos, lesão intersticial das vias aéreas, infiltração e ativação de linfócitos T auxiliares 2, que produzem inúmeras citocinas, sendo as mais importantes a IL-4, IL-5, e IL-13. O início deste processo ocorre em decorrência de um excesso de produção de IL-4 que aumenta a produção de imunoglobulina E (IgE) total, bem como da IgE específica ao alérgeno desencadeante, o que resulta ainda em aumento da expressão de receptores de alta e baixa afinidade à IgE existente em várias células inflamatórias<sup>7-11</sup>. Em decorrência, vários mediadores inflamatórios são liberados e neoformados por mastócitos brônquicos (histamina, leucotrienos, triptase e prostaglandinas), macrófagos (fator de necrose tumoral (TNF) $\alpha$ , IL-6, óxido nítrico), linfócitos T (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, fator alfa de crescimento de colônia de granulócitos (GM-CSF), eosinófilos, neutrófilos (elastase) e células epiteliais (endotelina-1, mediadores lipídicos, óxido nítrico)<sup>7-12</sup>.

Através de seus mediadores as células causam lesões e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autonômico (substância P, neurocinina A) e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso brônquico. Quando essa cascata de substâncias está presente de forma considerável, pode causar lesão e ruptura do epitélio ciliado, levando a hiperproliferação de células epiteliais e miofibroblastos subepiteliais, resultando no depósito intersticial de colágeno na lâmina reticular da membrana basal, o que é reconhecido como remodelamento das vias aéreas que se expressa pelo aparente espessamento da membrana basal com lesões irreversíveis, bem como hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, número exagerado de células calciformes e hipertrofia das glândulas submucosas<sup>7-12</sup>.

Assim, existem vários estudos que sugerem que a asma é resultante do mecanismo inflamatório decorrente de uma hiperfunção dos linfócitos T auxiliares 2, com aumento de citocinas características deste grupo células, em especial IL-4 e IL-5, com posterior recrutamento de eosinófilos. Estas citocinas articulam várias respostas imunes celulares e humorais, alterando a resposta da musculatura lisa brônquica

que culmina com o aumento da sua contratilidade<sup>7-10</sup>. Em uma parcela menor de casos, que são denominados de “asma não alérgica ou não eosinofílica”, existe a participação mais efetiva dos neutrófilos no mecanismo inflamatório<sup>7-9</sup>.

## DOENÇA CARDIOVASCULAR, INFLAMAÇÃO E IMUNIDADE

Informações cada vez mais consistentes associam a DCV à inflamação, tanto local quanto sistêmica<sup>13</sup>. Entre as DCV não há dúvidas que a aterosclerose seja responsável pela maioria dos eventos clínicos e das mortes que ocorrem nos pacientes. O papel da inflamação na formação da placa aterosclerótica e na ocorrência de eventos clínicos tem sido esclarecido na última década<sup>14,15</sup>.

Quando o endotélio vascular está alterado (lesão ou disfunção), a sua permeabilidade torna-se aumentada. Esse evento permite que pequenas moléculas (LDL) entrem na parede dos vasos e sejam transformadas em proteoglicanas, que são mais facilmente oxidada<sup>14,15</sup>.

Os fatores de risco para doença aterosclerótica contribuem para lesão e morte de células endoteliais, que são reconhecidas como substâncias estranhas ao organismo. Células progenitoras endoteliais, originadas da medula óssea, são mobilizadas para cicatrização do endotélio lesado, mas usualmente são insuficientes para perfeita recuperação da região acometida<sup>15</sup>.

Leucócitos são recrutados para essa região, por moléculas recrutadoras. Em seguida ocorre adesão desses leucócitos na região lesada por ação de moléculas de adesão, sendo que a família das superimunoglobulinas (VCAM1 e ICAM1) determina adesão e imobilidade, enquanto as selectinas (P-selectina e E-selectina) promovem locomoção em “saltos e rolantes”<sup>16,17</sup>.

Moléculas como MCP-1, IL-8, IL-10, I-TAC e interferon gama estão envolvidas no recrutamento de leucócito e na sua penetração na parede dos vasos, onde fagocitam lipídeos e transformam-se em células espumosas<sup>18</sup>.

A progressão da aterosclerose está relacionada ao sistema imune, tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. O macrófago (imunidade inata) produz citocinas inflamatórias e fatores de crescimento que participam e têm importante papel na fisiopatologia da aterosclerose<sup>19-21</sup>.

Os receptores *Toll-like* regulam tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. A ativação desses receptores induz a produção de citocinas inflamatórias (por exemplo, IL-6, IL-12, IL-1B, fator de necrose tumoral), MCP-1, proteína inflamatória do macrófago e citocinas antiinflamatórias (por exemplo, IL-1, IL-4, IL-10). A despeito do avanço no entendimento da participação dos receptores *Toll-like* na DAC, muitos aspectos ainda necessitam de esclarecimentos<sup>22</sup>.

Quanto à imunidade adaptativa, as células do sistema fagocitário (macrófagos, células endoteliais e células dendríticas) apresentam antígenos (lipoproteínas modificadas, proteína do choque, glicoproteína beta 2 I B e agentes infecciosos) aos linfócitos T, que são ativados a células T auxiliares (CD4). Os linfócitos CD4 originam linhagens de células, e três estão mais relacionadas a aterosclerose, a saber, T auxiliares 1 (Th 1), T auxiliares 2 (Th 2) e célula T citotóxica (CD8). Os Th 1 estão associados à liberação de interferon gama, linfotoxinas, ligante CD40 e fator de necrose tumoral alfa, que em conjunto contribuem para progressão, instabilização e trombogenicidade da placa aterosclerótica. Os linfócitos T auxiliares 2 estão associados à liberação de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10. As células T citotóxicas estão

relacionadas à citólise e apoptose celular<sup>19-24</sup>.

Recentemente uma linhagem de linfócitos T, chamados de T17, tem sido relacionada à doença aterosclerótica coronariana. Essas células produzem interleucinas, tais como IL-17A, IL-21, IL-22 e outras. Essas citocinas induzem a expressão de IL-6, IL-8, IL-1 beta, fator de necrose tumoral, proteína C-reativa, quimiocinas, moléculas de adesão, prostaglandinas E2, óxido nítrico, ciclo-oxigenase 2, matriz metaloproteinases, células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos. Hashmi e Zeng<sup>25</sup> demonstraram que na síndrome coronariana aguda os níveis de IL-17 e linfócitos T 17 estão elevados. Cheng e col.<sup>26</sup> realizaram estudo que confirmou a elevação das IL-17 e dos linfócitos T 17 em sangue periférico de pacientes com síndrome coronariana aguda.

Estudos atuais têm sugerido participação dos mastócitos no processo aterosclerótico, pois são encontrados em lesões ateroscleróticas, e acredita-se que causam inflamação pela secreção de citocinas que podem atrair outras células imunológicas e alterar a atividade de células endoteliais, da musculatura lisa ou de proteases envolvidas no remodelamento vascular<sup>21</sup>.

Células musculares lisas (CML) migram da camada média para íntima, onde expressam um fenótipo embrionário, tornando-se capaz de secretar uma série de substâncias que estimulam a produção de matriz extracelular. O fator de crescimento derivado das plaquetas, o fator de crescimento derivado dos fibroblastos, a angiotensina II e a endotelina são substâncias que mediam a migração das células musculares lisas. As CML também podem aumentar sua quantidade no ateroma por processo de mitose. Entretanto, é possível haver apoptose dessas células, que é sinalizada por linfócitos T. Portanto a quantidade de CML depende do balanço entre migração, divisão e apoptose<sup>23,27</sup>.

A matriz celular é o maior componente de uma placa aterosclerótica. É composta predominantemente por colágeno tipos I e III, proteoglicanas e fibras de elastina. Os linfócitos T sinalizam para fatores de crescimento derivados das plaquetas e TGF beta, que estimulam as CML a produzirem matriz extracelular. Enquanto a via citada determina a produção de matriz, certas enzimas conhecidas como matriz metaloproteinases age dissolvendo-a. Portanto a quantidade de matriz extracelular depende do balanço entre as citadas vias de produção e degradação<sup>28</sup>.

Aspectos hidro-hemodinâmicos são relevantes no processo aterosclerótico. O estresse laminar estimula a superóxido dismutase, óxido nítrico sintetase, fator *Kupfer-like 2* (antiinflamatório, antitrombótico e vasodilatador), IκB2 (atuando na inibição do fator nuclear kappa beta), determinando redução do estado inflamatório e pró-trombótico, e diminui o TxNIP (atuando no aumento de tioredoxina, determinando efeito antiinflamatório e reduzindo ASK e JNK/p38)<sup>13,29</sup>.

A migração e replicação de células endoteliais promovem a formação de neovascularização das placas, o que permite trânsito intraplaca dos mediadores descritos e a deposição de sais minerais, principalmente o cálcio<sup>13,14</sup>. O fator I alfa induzido por hipóxia é o maior estímulo para neangiogênese e proliferação da *vasa vasorum*<sup>15</sup>.

## ASMA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Asma tem sido associada à doença cardiovascular clínica e subclínica. Estudos epidemiológicos revelam que pacientes asmáticos apresentam maiores taxas de doença cardiovascular quando comparados a não asmáticos.

A DCV subclínica tem sido diagnosticada através da medida ultrassonográfica da espessura íntima-média (EIM) das artérias carótidas. Utilizando esse método diagnóstico, alguns estudos avaliaram a associação EIM e asma<sup>30,31</sup>.

Onufrak, Abramson e Vaccarino<sup>30</sup> avaliaram 13627 pacientes (6087 homens, 8540 mulheres, com idade entre 45 e 64 anos) incluídos no *The Atherosclerosis Risk Community Study* (ARIC). Nesse estudo foi avaliada a EIM das artérias carótidas e sua associação com asma, sendo os pacientes divididos em asmáticos ou não, sendo os primeiros subdivididos naqueles de início antes ou após 21 anos.

Quando os homens foram analisados isoladamente não existiu maior probabilidade de DCV naqueles asmáticos, independente da idade do início da doença. Entretanto, quando essa análise foi realizada nas mulheres, aquelas com asma iniciada após os 21 anos tiveram maior probabilidade de EIM > 1 mm [OR = 2,31 (IC = 1,34 – 3,96)].

Após o ajuste para variáveis confundidoras (idade, índice de massa corpórea, tabagismo, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, nível social, valor de lipoproteínas, atividade física, doença isquêmica cardíaca, função pulmonar, uso de corticoide e beta2-agonista) a probabilidade de EIM > 1 mm permaneceu significativamente maior nas mulheres com asma de início > 21 anos [OR = 1,87 (IC = 1,01 – 3,46)].

Knoflach e col.<sup>31</sup> estudaram 967 pacientes com asma e/ou rinite alérgica incluídos nos estudos Brunek e Army. Os autores avaliaram o EIM das artérias carótidas e os níveis sanguíneos de imunoglobulina E (IgE).

No estudo Brunek (n = 826) após análise ajustada para variáveis confundidoras (idade, sexo, índice de massa corpórea, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, valor de lipoproteínas, concentração de ferritina, número de leucócitos, consumo de bebida alcoólica, microalbuminúria, doença da tireoide, doença isquêmica cardíaca e função pulmonar) ser asmático e/ou ter rinite alérgica esteve associado a uma chance 3,9 vezes maior (IC = 1,3 – 11,5) de ter aterosclerose diagnosticada pela medida do EIM. Nesse grupo de pacientes, níveis elevados de IgE determinaram maior chance de aterosclerose subclínica [(OR = 1,7 (IC = 1,1 – 8)].

No estudo Army, no qual a idade dos participantes variou entre 17 e 18 anos, aqueles com asma e/ou rinite alérgica também apresentaram maior quantidade de aterosclerose subclínica de acordo com EIM, mesmo após ajuste para múltiplas variáveis confundidoras [(OR = 3,9 (IC = 1,1 – 7,9)].

A associação entre asma e doença cardiovascular clínica também tem sido estudada por alguns grupos de pesquisadores. Análise de 13501 pacientes incluídos no estudo ARIC com seguimento clínico de mais de 14 anos testou a hipótese da associação entre asma com DAC ou acidente vascular encefálico (AVE). Para essa análise os pacientes foram divididos em asmáticos ou não, sendo os asmáticos subdivididos em asmáticos antigos ou atuais<sup>32</sup>.

Entre os homens, os brancos tiveram maior prevalência de asma do que os negros, porém a raça não foi associada ao diagnóstico dessa doença em mulheres. O diagnóstico de asma foi associado ao uso de medicação anti-hipertensiva e reduzida função pulmonar em ambos os sexos<sup>32</sup>.

Não foi evidenciada maior ocorrência de eventos clínicos coronarianos nos pacientes asmáticos. É possível que o curto tempo de seguimento clínico não permita conclusões mais robustas desses desfechos<sup>32</sup>.

Entretanto, asmáticos tiveram mais chance de AVE [OR =

1,44 (IC = 1,06 – 1,97)] quando comparados com não asmáticos, e mesmo após ajuste para múltiplas variáveis confundidoras (índice de massa corpórea, razão cintura quadril, níveis lipídicos, volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital) a chance desse evento permaneceu maior [OR = 1,43 (IC = 1,03 – 1,98)]<sup>32</sup>.

Estudo realizado por Iribarren, Tolstykh e Eisner<sup>33</sup> avaliou 151.620 pessoas (70.047 homens e 81.573 mulheres com idade variando de 15 a 92 anos) quanto à presença ou não de asma e ao risco de doença coronariana cardíaca.

Homens asmáticos eram mais jovens, de melhor nível educacional, menos diabéticos e com mais história de exposição ocupacional do que os não asmáticos, enquanto que as mulheres asmáticas eram mais idosas, mais tabagistas, tinham maior índice de massa corpórea, maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, maior taxa de doença coronariana na família e maior exposição ocupacional quando comparadas às não asmáticas<sup>33</sup>.

Na análise dos 70.047 homens incluídos nesse estudo não houve diferença de risco de eventos clínicos coronarianos entre asmáticos e não asmáticos de acordo com análise para múltiplas variáveis confundidoras (idade, raça, nível social, tabagismo, consumo de álcool, índice de massa corpórea, nível de colesterol, número de leucócitos, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, antecedente pessoal de coronariopatia e exposição ocupacional). Entretanto, nas mulheres, análise similar à descrita para os pacientes do sexo masculino, revelou maior risco de eventos clínicos coronarianos [OR = 1,22 (IC = 1,14 – 1,31)]<sup>33</sup>.

Nesse estudo a subanálise realizada para avaliar a influência do tabagismo nos resultados revelou que tanto mulheres asmáticas fumantes (ativa ou ex-tabagistas) quanto as que nunca fumaram tiveram maior risco de DAC<sup>33</sup>.

O grupo Onufrak, Abramson e Vaccarino<sup>34</sup> estudou a associação entre asma e DCV em 14.567 pacientes de ambos os sexos e com idade variando de 45 a 64 anos. Em seu estudo avaliaram a associação de asma ou não, assim como o seu fenótipo (asma de início na infância e asma de início na idade adulta) e o risco de DAC e AVE.

Na análise ajustada para múltiplas variáveis confundidoras (idade, índice de massa corpórea, raça, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, nível educacional, nível de colesterol, atividade física), o risco de AVE foi maior entre as mulheres com asma de início na idade adulta [OR = 2,08 (IC = 1,30 – 3,32)], porém não foi maior naquelas com asma de início na infância [OR = 1,25 (IC = 0,64 – 2,44)] nem nos homens com asma, quer seja de início na idade adulta [OR = 0,35 (IC = 0,09 – 1,41)] ou na infância [OR = 0,65 (IC = 0,29 – 1,45)]<sup>34</sup>.

A análise com ajuste para múltiplas variáveis confundidoras, semelhantes às já descritas, foi realizada para avaliação do risco de DAC. Observou-se que as mulheres com asma de início na idade adulta tiveram maior risco de eventos coronarianos [OR = 1,78 (IC = 1,18 – 2,67)], porém naquelas com asma de início na infância e nos homens com asma de início na idade adulta ou na infância não houve maior risco<sup>34</sup>.

Estudo Canadense avaliou uma *coorte* de 74.342 pacientes (33.610 homens e 40.732 mulheres, idade média de 56,4 ± 12,5 anos) sem doença cardiovascular a fim de estudar a relação entre asma e a ocorrência de DCV. Os pacientes foram analisados quanto a presença ou não de asma, seus fenótipos e ocorrência de DCV<sup>35</sup>.

Houve maior número de pessoas obesas, sedentárias e de menor salário no grupo de asmáticos. Na análise univariada, o grupo dos asmáticos apresentou maiores taxas de ocorrência de hipertensão arterial sistêmica, DAC e AVE. Quando a análise foi realizada de acordo com o sexo, tanto os homens quanto as mulheres asmáticas tiveram maiores taxas de ocorrência desses eventos clínicos<sup>35</sup>.

Após a análise realizada com ajuste para variáveis confundidoras (índice de massa corpórea, índice de atividade física, consumo de frutas e vegetais, tabagismo, nível educacional, salário e raça) a chance de ocorrência de HAS foi maior nos asmáticos [OR = 1,36 (IC = 1,21 – 1,56)], e também de DAC [OR = 1,43 (IC = 1,19 – 1,72)]. Quando essa análise foi realizada de acordo com o sexo, os homens asmáticos apresentaram maior chance de desenvolvimento de HAS [OR = 1,31 (IC = 1,08 – 1,61)], enquanto que nas mulheres, as asmáticas tiveram maior chance de surgimento de HAS [OR = 1,33 (IC = 1,15 – 1,54)] e DAC [OR = 1,74 (IC = 1,36 – 2,21)]<sup>35</sup>.

Quando foi realizada análise univariada para avaliação do risco de DCV de acordo com o fenótipo da asma, observou-se que asmáticos com início da doença na fase adulta tiveram maiores taxas de HAS quando comparados com aqueles que tinham asma desde a infância. Quando foi realizada análise de acordo com o sexo do paciente, constatou-se que homens e mulheres com asma de início na idade adulta apresentaram maiores taxas de DCV do que aqueles com asma de início na infância, a saber, HAS e DAC nos pacientes do sexo masculino e HAS nas mulheres<sup>35</sup>.

Entretanto, após análise com ajuste para variáveis confundidoras (índice de massa corpórea, índice de atividade física, consumo de frutas e vegetais, tabagismo, nível educacional, salário e raça), pacientes com asma de idade adulta apresentaram maior chance de HAS [OR = 1,41 (IC = 1,08 – 1,84)] quando comparados com os de asma da infância. Quando essa análise foi ajustada também para o sexo do paciente, a única diferença encontrada foi a maior chance de HAS nos homens com asma de início na idade adulta [OR = 1,63 (IC = 1,05 – 2,53)]<sup>35</sup>.

Appleton e col.<sup>36</sup> realizaram um estudo (The North West Adelaide Health Study) para avaliar a associação de asma e DCV considerando a hipótese da influência do estado atópico e uso de beta2-agonista.

Foram incluídos 6.925 pacientes (idade > 18 anos) e foi avaliada a presença ou não de asma, assim como estado atópico, uso de beta2-agonista e ocorrência de eventos cardiovasculares<sup>36</sup>.

A análise univariada revelou que o grupo de asmático que tinha volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) < 80% e que usou beta2-agonista de curta duração apresentou maiores taxas de DCV. Quando essa análise foi realizada de acordo com o sexo do paciente, observou-se que nos homens o VEF1 < 80% e os beta2-agonistas de curta duração estiveram associados à maior ocorrência de eventos cardiovasculares, enquanto que nas mulheres apenas o uso de beta2-agonista<sup>36</sup>.

A associação de beta2-agonista de longa duração e corticoide inalatório teve um efeito protetor contra a ocorrência de DCV<sup>36</sup>.

Na análise realizada com ajuste para variáveis confundidoras (idade, hipertensão arterial sistêmica, história familiar de DCV, tabagismo, beta2-agonista de curta e longa duração, estado atópico, função pulmonar e corticoide inalatório) apenas as mulheres asmáticas apresentaram maior chance de DCV [OR = 3,24 (IC = 1,55 – 6,78)]<sup>36</sup>.

## CONCLUSÃO

De acordo com estudos disponíveis algumas questões pertinentes a asma e DCV devem ser consideradas:

A primeira é que a DCV associada à asma pode ser diagnosticada através de exames complementares em pacientes sem sintomas (doença subclínica) ou pela ocorrência de eventos clínicos, sendo as mais importantes síndromes coronarianas, AVE e HAS (doença clínica).

A segunda é que, de forma relativamente consistente, as mulheres com asma de início na idade adulta representam o subgrupo no qual a ocorrência de DCV é maior.

A terceira é que o uso de beta2-agonista de curta ou longa duração, associados ou não a corticoide inalatório, necessita de investigação adicional, mais robusta, para definição precisa do impacto na ocorrência de eventos cardiovasculares em asmáticos. Entretanto, à luz do conhecimento atual, essas medicações devem ser prescritas após avaliação de potenciais riscos e benefícios.

A quarta é que existe necessidade de estudos prospectivos, longitudinais, com grande número de pacientes e com longo seguimento clínico que avaliem asmáticos inicialmente sem DCV, para que possamos ter informações mais precisas sobre asma e DCV.

A última, mas não menos importante, é que parece ser a inflamação e a imunidade que determinam a existência de aspectos fisiopatológicos comuns às duas doenças. A inflamação crônica de baixa intensidade e a ativação da imunidade adaptativa possivelmente é responsável, em parte, pelas manifestações clínicas dessas duas doenças.

## REFERÊNCIAS

- Heart Disease and Stroke Statistics. [www.americanheart.org/](http://www.americanheart.org/). Acesso em 09/06/2010.
- Myers TR. Guidelines for asthma management: a review and comparison of 5 current guidelines. *Respir Care* 2008;53(6):751-69.
- Murphy DM, O'Byrne PM. Recent advances in the pathophysiology of asthma. *Chest* 2010;137(6):1417-26.
- Libby P, Crea F. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. *Eur Heart J* 2010;31(7):777-83.
- WHO. Vol. 20/11/2009 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>, 2009).
- Yssel H, Groux H. Characterization of T cell subpopulations involved in the pathogenesis of asthma and allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121(1):10-8.
- Anderson GP. The immunobiology of early asthma. *Med J Aust* 2002;177(6 Suppl):S47-9.
- Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(3):395-400.
- Salvi SS, Babu KS, Holgate ST. Is asthma really due to a polarized T cell response toward a helper T cell type 2 phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1343-6.
- Tillie-Leblond I, Gosset P, Tonnel AB. Inflammatory events in severe acute asthma. *Allergy* 2005;60(1):23-9.
- Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, et al. The hygiene hypothesis of atopic disease--an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(4):378-88.
- Holgate ST. Inflammatory and structural changes in the airways of patients with asthma. *Respir Med* 2000;94(Suppl D):S3-6.
- Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. (editors). *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier; 2008. p. 985-1002.
- Hamm CW, Mollmann H, Bassand JP, et al. Acute coronary syndromes. In: Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW, (editors). *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press Inc; 2009. p. 535-96.
- Fuster V, Lois F, Franco M. Early identification of atherosclerotic disease by noninvasive imaging. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(6):327-33.
- Cybulsky MI, Won D, Haidari M. Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. *Can J Cardiol* 2004;20(Suppl B):24B-28B.
- Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003;9(6):263-8.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-74.
- Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91(4):281-91.
- Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 2002;8(11):1218-26.
- Rackley CE. Pathogenesis of atherosclerosis. [www.uptodate.com/](http://www.uptodate.com/) acesso em 20/05/2010.
- Wyss CA, Neidhart M, Altwegg L, et al. Cellular actors, Toll-like receptors, and local cytokine profile in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;31(12):1457-69.
- Pei F, Han Y, Zhang X, et al. Association analysis of the IL17-F His161Arg polymorphism in myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2009;20(8):513-7.
- Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(9):1370-80.
- Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2006;17(8):699-706.
- Cheng X, Yu X, Ding YJ, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol* 2008;127(1):89-97.
- Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR. Tumor necrosis factor-alpha promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(9):1553-8.
- Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovas Res* 2006;69(3):625-35.
- Libby P, Aikawa M, Jain MK. Vascular endothelium and atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2006;(176 Pt 2):285-306.
- Onufrak S, Abramson J, Vaccarino V. Adult-onset asthma is associated with increased carotid atherosclerosis among women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2007;195(1):129-37.
- Knoflach M, Kiechl S, Mayr A, et al. Allergic rhinitis, asthma, and atherosclerosis in the Bruneck and ARMY studies. *Arch Intern Med* 2005;165(21):2521-6.
- Schanen JG, Iribarren C, Shahar E, et al. Asthma and incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thorax* 2005;60(8):633-8.
- Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int J Epidemiol* 2004;33(4):743-8.
- Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD, et al. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke. *Am J Cardiol* 2008;101(9):1247-52.
- Dogra S, Ardern CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma* 2007;44(10):849-54.
- Appleton SL, Ruffin RE, Wilson DH, et al. Cardiovascular disease risk associated with asthma and respiratory morbidity might be mediated by short-acting beta2-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(1):124-30.

# Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito\*

## *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*

Francisco Hedilberto Feitosa Filho<sup>1</sup>, Danielli Oliveira Costa Lino<sup>1</sup>, Ane Karoline Medina Néri<sup>1</sup>, Rafaela Elizabeth Bays Queiroz<sup>2</sup>, Márcia Sales<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes. Fortaleza, CE.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Com frequência, atletas e adultos jovens são acometidos por morte súbita cardíaca (MSC). Há relatos na literatura de que a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) seja a doença mais frequente nesta população. Apesar de não se tratar de condição rara e ser o diagnóstico essencial para a prevenção de morte súbita, ele é pouco realizado. O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas, diagnósticas e medidas de prevenção de morte súbita cardíaca relacionada à CAVD.

**CONTEÚDO:** A CAVD é uma doença genética, de caráter familiar, caracterizada por substituição progressiva do miocárdio por tecido fibrogorduroso. Clinicamente manifesta-se por palpitações, síncope e, em alguns casos, morte súbita como manifestação inicial. O diagnóstico se faz por meio de critérios clínicos e de imagem, como ecocardiografia e ressonância nuclear magnética e por meio de biópsia endocárdica. O tratamento é baseado na prevenção de morte súbita cardíaca em pacientes de alto risco através do implante de cardiodesfibrilador implantável (CDI) e no uso de antiarrítmicos para diminuição da incidência de arritmias. A prática de esportes de competição deve ser evitada pelo maior risco de morte cardíaca súbita.

**CONCLUSÃO:** A CAVD é uma entidade nosológica frequente, responsável por morte cardíaca súbita em adultos jovens e atletas. O implante de CDI parece prevenir estes episódios. Necessita de maior notoriedade para maior frequência diagnóstica e prevenção precoce de morte cardíaca súbita.

**Descritores:** Cardiodesfibrilador implantável, Cardiomiopatia, Taquicardia ventricular.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Frequently, athletes and adults are attacked by cardiac sudden death (CSD). There are stories at the literature that arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is the most frequent illness at this population, being its important diagnosis for the prevention of cardiac sudden death, however little carried through. The objective of this study was to describe the clinical characteristics, diagnostic and measures of prevention of sudden death in the ARVD.

**CONTENTS:** The ARVD is a genetic illness, with a familiar character, characterized by substitution of the myocardium for fibrofatty tissue. It manifests by palpitations, syncope and, in some cases, cardiac sudden death as initial manifestation. The diagnosis means of clinical criteria and image, as echocardiography and magnetic nuclear resonance, as well as by means of endocardic biopsies. The treatment bases on the prevention of cardiac sudden death in patients of high risk through the implantation of implantable cardiodesfibrilador (ICD) and in the use of antiarrhythmic for reduction of the incidence of arrhythmias. The practical of competition sports must be prevented by the biggest risk of cardiac sudden death.

**CONCLUSION:** The ARVD is responsible for cardiac sudden death in young adult's e athletes. The implantation of ICD seems to prevent these episodes. Soon, it needs bigger notoriety for most frequently diagnostic and precocious prevention of cardiac sudden death.

**Keywords:** Cardiomyopathy, Implantable cardiodesfibrilador, Ventricular tachycardia.

### INTRODUÇÃO

Atribui-se a William Osler a primeira descrição da cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD), observada em paciente jovem que apresentou morte súbita durante esforço físico, apresentando, ao estudo anatomopatológico, importante comprometimento do ventrículo direito. Castelman e Sprague, em 1952, descreveram caso semelhante em uma jovem portadora de insuficiência cardíaca congestiva<sup>1</sup>.

A denominação displasia ventricular direita arritmogênica foi introduzida em 1984 por Fontaine, para definir uma forma especial de cardiomiopatia que evolui com comprometimento predominante do ventrículo direito, cuja característica principal era a alta potencialidade para o desenvolvimento de taquiarritmias ventriculares sustentadas e não sustentadas<sup>1</sup>.

1. Médico Residente de Cardiologia do Hospital de Messejana. Fortaleza, CE, Brasil
2. Médica Residente de Emergências Médicas do Hospital de Messejana. Fortaleza, CE, Brasil
3. Médica Cardiologista do Setor de Ergometria do Hospital de Messejana. Fortaleza, CE, Brasil

Apresentado em 18 de maio de 2010

Aceito para publicação em 07 de outubro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Francisco Hedilberto Feitosa Filho

Rua Olímpio Galdino de Sousa, 50, Guararapes

60810-005, Fortaleza, CE.

Fone: (85) 96134070

E-mail: bebetofeitosa@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Em 1995, a Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu esta afecção entre as cardiomiopatias, ao lado da cardiomiopatia dilatada, hipertrófica e restritiva.

Assim, embora existam entidades distintas que possam evoluir com comprometimento predominante do ventrículo direito, entre as quais pode-se incluir a cardiopatia chagásica crônica, a cardiomiopatia arritmogênica do VD é considerada uma condição específica e bem individualizada do ponto de vista clínico<sup>1</sup>.

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito é caracterizada por progressiva infiltração gordurosa e/ou fibrogordurosa de todas as camadas da parede livre do ventrículo direito (VD). Causa arritmias ventriculares, dilatação e disfunção do VD. Não é uma doença rara e ocorre em 1:1.000-1.250 casos e em 50% a 80% dos casos têm origem familiar. O ventrículo esquerdo (VE) tem graus variados de envolvimento<sup>1</sup>.

A CAVD era originalmente chamada de displasia arritmogênica do VD. O termo displasia refere-se ao crescimento proliferativo anormal. No entanto, não é devidamente aplicado neste contexto. Embora tipicamente envolva a parede livre do VD, formas que envolvem o VE e a forma biventricular tornaram-se cada vez mais reconhecidas, levando a adoção do nome cardiomiopatia arritmogênica para esse grupo de doenças do músculo cardíaco<sup>2</sup>.

## ANATOMIA E HISTOLOGIA

Estruturalmente, o afinamento e a dilatação do VD são a marca registrada da CAVD, embora alguns pacientes também tenham envolvimento do VE. Histologicamente, a infiltração fibrogordurosa do miocárdio é o achado mais comum. Além disso, a microscopia eletrônica mostrou anormalidades de desmossomos no miocárdio do VD, o que é consistente com mutações de genes que os codificam, sendo responsáveis pela CAVD na maioria dos casos.

Dilatação do VD localizada ou generalizada e afinamento do miocárdio nas regiões de dilatação são os achados típicos. O chamado triângulo da displasia: o ápice, a via de entrada e a via de saída do VD corresponde à principal área de acometimento<sup>3</sup>. O miocárdio do VD é normalmente substituído por tecido fibroso e gordura, com células espalhadas pelo miocárdio residual em graus variáveis (Figura 1).

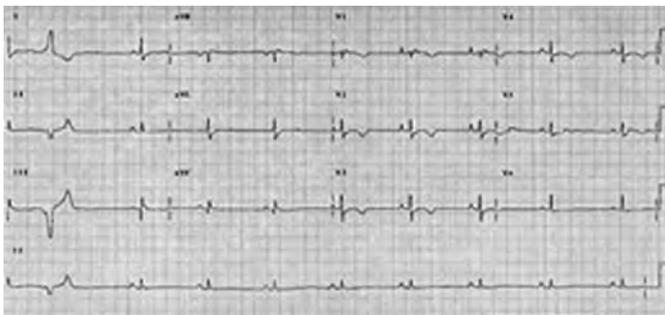


Figura 1 – Presenças de ondas Épsilon ao ECG de paciente com CAVD

Apesar de ser menos importante que a doença do VD, o envolvimento do VE pode ocorrer em pacientes com CAVD<sup>4,5</sup>. Em estudo com 42 pacientes com diagnóstico de CAVD, na au-

tópsia ou transplante de coração, 76% tiveram o envolvimento fibrogorduroso do VE<sup>6</sup>. A probabilidade de envolvimento do VE aumenta com a idade, sugerindo que a CAVD é uma doença progressiva<sup>5,6</sup>.

O prognóstico em longo prazo, é menos favorável com o envolvimento do VE, estando associado à maior incidência de arritmias e insuficiência cardíaca clínica<sup>6</sup>. Nos pacientes com doença avançada, pode ser difícil distinguir a CAVD daqueles com miocardiopatia dilatada causada por outras doenças que também afetam o VD. O exame histológico de pacientes que morreram subitamente revela frequentemente um processo inflamatório desigual constituído por mononucleares infiltrados e/ou degenerados em torno de miócitos necróticos, representando o efeito agudo ou fase “quente” da doença que prejudica conexões intercelulares resultando em morte celular dos miócitos e em processo de reparação inflamatória.

Foi sugerida inicialmente a existência de dois tipos distintos de CAVD, com características histológicas diferentes<sup>7,8</sup>. Em série de 30 pacientes com CAVD presumida, 18 tiveram padrão fibrolipomatoso (fibrogorduroso) e 12 tiveram o padrão lipomatoso (gorduroso)<sup>7</sup>.

O tipo fibrolipomatoso (fibrogorduroso) é caracterizado por atrofia e afinamento do miocárdio, com substituição do miocárdio por tecido fibroso e gorduroso, bem como infiltrado inflamatório irregular. Aneurismas de VD e envolvimento do VE são encontrados em cerca de 3/4 dos pacientes com a doença fibrogordurosa<sup>7</sup>.

O tipo lipomatoso (gorduroso) caracteriza-se por espessura normal ou aumentada do miocárdio, com substituição exclusivamente gordurosa e inflamação frequente. Na série de autópsias de 12 corações com o padrão lipomatoso, infiltrado inflamatório desigual foi encontrado em apenas dois casos, aneurisma do VD em um e envolvimento do VE em nove<sup>7</sup>.

No entanto, alguns casos de infiltração gordurosa do VD, sem fibrose podem representar um processo patológico distinto não relacionado com a CAVD. Tal fato foi evidenciado em estudo de autópsias de indivíduos que morreram de causas não cardíacas, que comparou as características clínicas e patológicas de 25 corações com CAVD fibrogordurosa, sete com substituição gordurosa única e 18 corações de controle<sup>6</sup>. Nenhum dos indivíduos com substituição gordurosa tinha histórico de arritmias ou história familiar de morte súbita cardíaca (MSC). Em contrapartida, mais de metade das pessoas com CAVD fibrogordurosa tinham essas características históricas. A infiltração epicárdica de gordura é parte do processo de envelhecimento “normal” do VD e podem confundir a interpretação da ressonância nuclear magnética (RNM) e da autópsia, particularmente em pacientes adultos.

A maioria das mutações genéticas na CAVD envolve proteínas que compõem os desmossomos, que são complexos de adesão intercelular que fornecem conexões mecânicas entre os cardiomiócitos. Suporte para um papel patogênico destas mutações foi concedido em estudo de microscopia eletrônica do miocárdio do VD a partir de 21 probandos de CAVD<sup>9</sup>. Uma variedade de anormalidades na estrutura, tamanho, número e localização dos desmossomos foram observados em até 75% dos pacientes com CAVD, mas em nenhum dos 10 controles ou 10 pacientes com cardiomiopatia dilatada.

## GENÉTICA

Vários genes e locos gênicos estão associados à CAVD, e ambos os modos de herança autossômica, dominante ou recessiva, são descritos. Os genes implicados são o *plakoglobin*, *desmoplakin* juncional (JUP), o receptor cardíaco da rianodina *plakophilin 2* (PKP2) e o fator de crescimento transformador- $\beta$ 3. Mutações JUP são causalmente implicadas na doença de Naxos, uma síndrome caracterizada por CAVD, cabelo de lã e ceratoderma palmo-plantar. Indivíduos com mutações no gene PKP2 em idades mais jovens são mais propensos a ter arritmias malignas<sup>10</sup>. Este achado sugere a importância prognóstica dos testes genéticos para CAVD.

## ETIOPATOGENIA

A CAVD parece estar associada à disfunção desmossomal da fibra cardíaca e estar ligada de forma autossômica dominante com penetração incompleta e variável, o que torna a investigação familiar muito importante. Ocorre no chamado triângulo da displasia: via de saída do VD, ápice do VD e região subtricuspidéa. Entre indivíduos do mesmo genótipo, os sedentários são menos sintomáticos que os atletas. Alguns esportes facilitam a ruptura dos desmossomos pelo aumento da frequência cardíaca e em razão do vigor da contração, entre os quais se destacam a corrida e o ciclismo. Quando a alteração genética afeta a face externa da placa densa desmossomal, causa CAVD típica, e quando o envolvimento é também da face interna da placa densa, ocorre disfunção associada do VE<sup>11</sup>.

Cinco genes causadores da doença que codificam proteínas desmossomais - *plakoglobin*, *desmoplakin*, *plakophilin-2*, *desmogleína* e *desmocollina* na doença autossômica dominante, e *plakoglobin* e *desmoplakin* na doença de Naxos - apoiam esse modelo para a patogênese da CAVD. Na presença de disfunção desmossomal e estresse mecânico ocorre distanciamento dos miócitos e morte celular. A lesão do miocárdio pode ser acompanhada pela inflamação como a fase inicial do processo de reparação, que resulta em substituição fibrogordurosa dos miócitos lesionados<sup>10</sup>.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

É mais comum entre 10 e 50 anos, com média de idade do diagnóstico de cerca de 30 anos<sup>12,13</sup>. A doença raramente é diagnosticada antes dos 10 anos de idade.

Os sintomas associados com CAVD são tonturas, palpitações e síncope. Em uma série de 130 pacientes, a frequência de sintomas específicos foi de palpitação (67%), síncope (32%), dor torácica atípica (27%) e dispnéia (11%)<sup>12</sup>.

Apesar do fato do adelgaçamento e disfunção do VD serem características essenciais da CAVD, sinais clínicos de insuficiência ventricular direita foram observados em apenas 6% dos pacientes desta série.

Alguns pacientes são assintomáticos e a doença é muitas vezes apenas suspeitada pela presença de alterações eletrocardiográficas inespecíficas, anormalidades ecocardiográficas ou arritmias ventriculares ao Holter, ou teste ergométrico no contexto de história familiar positiva<sup>13,14</sup>. Em revisão de 37 famílias, apenas 17 dos

168 pacientes com CAVD (10%) eram portadores saudáveis<sup>15</sup>. Cerca de 50% dos pacientes com CAVD apresentam arritmias ventriculares sintomáticas, variando de batimentos prematuros ventriculares frequentes à taquicardia ventricular (TV)<sup>13</sup>. A frequência de tais arritmias na CAVD varia de acordo com a gravidade da doença. Em uma série de 151 pacientes, arritmias ventriculares estavam presentes em todos os pacientes com doença grave, 82% com doença moderada e 23% com doença leve<sup>16</sup>. A incidência de extrassístoles ventriculares em pacientes com doença de Naxos é tão elevada quanto 92%<sup>17</sup>, porém não está claro se os pacientes com doença de Naxos têm maior incidência de arritmias ventriculares sustentadas e morte súbita cardíaca<sup>18</sup>.

A arritmia ventricular mais comum é a TV monomórfica sustentada ou não sustentada, que se origina no ventrículo direito e, portanto, tem um padrão de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) ao eletrocardiograma, semelhante ao observado na taquicardia idiopática do trato de saída do VD (Figura 1).

Embora a maioria dessas arritmias pareça surgir a partir do VD, o envolvimento do feixe de His é comum em pacientes com CAVD e morte cardíaca súbita, sugerindo que anormalidades da condução ou arritmias podem surgir no sistema de condução<sup>3</sup>.

A morte cardíaca súbita pode ser a primeira apresentação da doença<sup>19,20</sup>. Os contextos em que ocorre MCS foram avaliados em uma revisão francesa de autópsias forenses. Em 1930 casos de MCS inexplicável, 200 (10,4%) foram associados com CAVD. A idade média foi de 34 anos e o risco foi semelhante em homens e mulheres. Três quartos dos episódios ocorridos durante atividades diárias de rotina, 10% durante o período perioperatório, e 3,5% durante a prática de esportes<sup>3</sup>.

Tanto a TV como a MCS em pacientes com CAVD pode ser induzida pelo exercício<sup>3</sup>. Em populações selecionadas, a CAVD é uma causa frequente de MCS em atletas. Em um relatório do norte da Itália, avaliando as causas do MCS entre 269 indivíduos com menos de 35 anos de idade, CAVD representou 22% das mortes entre os 49 atletas e 8% entre os 220 não atletas<sup>6</sup>.

Devido ao aumento do risco de MCS, os pacientes com CAVD não devem participar de esportes de competição<sup>19</sup>. Além disso, qualquer atividade, competitiva ou não, que cause sintomas de palpitações, pré-síncope ou síncope, deve ser evitado. O risco do exercício se deve em parte devido ao aumento da tensão sobre o VD<sup>21</sup>.

Arritmias supraventriculares, incluindo a fibrilação atrial, taquicardia atrial e flutter atrial, estão presentes em 25% dos pacientes com CAVD encaminhados para tratamento de arritmias ventriculares. Menos frequentemente, pode ser a única arritmia presente<sup>22</sup>. Em ordem decrescente de frequência, as arritmias supraventriculares nesses pacientes incluem a fibrilação atrial, taquicardia atrial e flutter atrial.

## DIAGNÓSTICO

Uma força tarefa definiu os critérios de diagnóstico para auxiliar no estudo e caracterização da CAVD. Os critérios diagnósticos envolvem recursos obtidos a partir de imagens, ECG, ECG de alta resolução, assim como história familiar positiva e de arritmias. O diagnóstico precoce da CAVD continua sendo um desafio. Considerando que a biópsia endomiocárdica pode

não oferecer valiosas informações de diagnóstico, RNM cardíaca está surgindo como mais uma ferramenta de diagnóstico definitivo<sup>10</sup>. A principal limitação da biópsia endomiocárdica é uma alta taxa de falso-negativo, devido ao fato de no septo do VD poder faltar nas alterações histológicas características. A caracterização da morfologia da parede do VE, com realce tardio pelo MRI gadolínio tem boa correlação com os achados histológicos, bem como com indutibilidade de TV durante o teste eletrofisiológico<sup>10</sup>.

O eletrocardiograma tem grande valor na suspeita diagnóstica desta afecção. Deve-se valorizar a presença de inversões da onda T nas derivações precordiais direitas e a presença das chamadas ondas Épsilon (Figura 1). A velocidade de 50 mm/s e amplitude 2N facilitam a identificação das ondas Épsilon ao ECG.

O Holter qualifica e quantifica as arritmias ventriculares, definindo sua morfologia e correlação com sintomas<sup>1</sup>. O teste ergométrico permite evidenciar taquiarritmias induzidas pelo esforço<sup>1</sup>. Em casos avançados da doença, a radiografia de tórax mostra sinais de aumento do ventrículo direito<sup>1</sup>.

Ao ecocardiograma, os dados mais característicos de CAVD são: paredes finas, dilatação com alteração segmentar da contratilidade, disfunção póstero-lateral e póstero-septal, discinesia com abaulamento ínfero-basal, aneurisma localizado, hiperrefringência da banda moderadora, hipertrabeculação e dilatação da via de saída do VD, sendo > 25 mm em 100% dos casos. O envolvimento do VE geralmente é apical e póstero-inferior<sup>11</sup>.

A angiografia do VD foi considerada padrão-ouro para o diagnóstico de CAVD com especificidade de até 90%, valor preditivo positivo maior que 85% e valor preditivo negativo de 95%; no entanto, a angiografia normal não descarta a doença. A difícil interpretação da morfologia do VD com VE normal ou pouco afetado diminui a sensibilidade do método<sup>11</sup>.

O uso da RNM tem sido considerado controverso para esse diagnóstico. O exame diferencia gordura de músculo desde que a parede não seja muito fina. Assim, ele super diagnostica a CAVD, pois a presença de gordura no miocárdio pode ser normal em graus variados e é detectada em apenas 40% dos casos. Arritmias como extrassístoles ventriculares causam artefatos na RNM. Esse método, portanto, tem alta sensibilidade e baixa especificidade, possibilitando a ocorrência de erro diagnóstico quando a RNM é usada como único método diagnóstico<sup>11</sup> (Figura 2).

A biópsia tem aplicação limitada porque o septo, local de mais fácil acesso e maior segurança para a realização do exame, geralmente não é afetado. Assim, são frequentes resultados falso-negativos, pois a biópsia é focal e septal. Esse método tem alta especificidade e baixa sensibilidade. A biópsia da parede livre do VD leva à maior risco de perfuração, porém com maior especificidade e sensibilidade. Deve ser feito o diagnóstico diferencial com miocardite e sarcoidose<sup>11</sup>.

Em 1994 foram padronizados critérios diagnósticos para a CAVD. Devem estar presentes dois critérios maiores, um maior e dois menores, ou quatro menores. É alta a probabilidade de CAVD com três critérios maiores<sup>11</sup> (Tabela 1).

O diagnóstico diferencial se faz com miocardiopatias, arritmias, FV monomórfica da via de saída do VE, síndrome de brugada e enfermidade de Uhl<sup>11</sup>.



Figura 2 – Ressonância nuclear magnética de paciente com CAVD evidenciando adelgaçamento da parede do VD bem como hipersinal

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de CAVD

|  |  |
|--|--|
| História familiar  |  |
| Maior:   | Doença familiar confirmada por necropsia ou cirurgia   |
| Menor:   | História familiar ou morte súbita antes dos 35 anos, com suspeita de CAVD                                  |
| Eletrocardiograma com despolarização ou condução alteradas/alterações da repolarização |  |
| Maior:   | Ondas Épsilon ou aumento da duração do QRS > 110 ms nas derivações precordiais direitas                    |
| Menor:   | Potenciais tardios no ECG de alta resolução  |
|  | Inversão de onda T nas precordiais direitas em pessoas com menos de 12 anos sem bloqueio de ramo direito   |
| Arritmias  |  |
| Menor:   | Taquicardia ventricular sustentada u não com padrão de BCRE  |
|  | Extrassístolia ventricular frequente > 1000/24h no Holter  |
| Disfunção global ou regional e alteração estrutural                                    |  |
| Maior:   | Dilatação acentuada e redução da fração de ejeção do VD, com pouco ou nenhum acometimento do VE.           |
|  | Aneurisma de VD (áreas acinéticas ou discinéticas). Dilatação grave do VD.                                 |
| Menor:   | Dilatação global moderada de VD ou diminuição da fração de ejeção de VD com fração de ejeção normal de VE. |
|  | Dilatação segmentar moderada de VD   |
|  | Hipocinesia regional de VD.  |
| Características teciduais de parede  |  |
| Maior:   | Presença de tecido fibroso/gorduroso no miocárdio visto na biópsia endomiocárdica                          |
|  | BCRE – bloqueio completo de ramo esquerdo.   |

## TRATAMENTO

As melhores estratégias para a prevenção de MCS e as indicações para terapia com CDI em pacientes com CAVD não estão bem definidas<sup>23</sup>. Embora alguns estudos sugiram que pacientes com

arritmias bem toleradas hemodinamicamente quando tratados com fármacos antiarrítmicos tenham boa evolução, as diretrizes atuais recomendam a implante de CDI para prevenção secundária de MSC em pacientes com TV sustentada ou FV e para a prevenção primária em pacientes selecionados de alto risco<sup>24</sup>. Os fármacos antiarrítmicos são sugeridos apenas para pacientes que não são candidatos para implante de CDI ou em associação ao uso do CDI. Embora a prevenção de MCS seja o principal objetivo da terapia em pacientes com CAVD, existem outras questões que devem ser consideradas<sup>25</sup>:

- Devido à associação entre o exercício e a indução de taquiarritmias ventriculares, pacientes com CAVD devem ser restritos para certas atividades físicas;
- Os pacientes que evoluem para insuficiência de VD grave ou insuficiência cardíaca biventricular deve receber o tratamento padrão para insuficiência cardíaca;
- Pacientes com insuficiência cardíaca ou fibrilação atrial frequentemente necessitam de anticoagulação crônica.

Devido ao risco de progressão da doença e da associação entre o exercício e a indução de taquiarritmias ventriculares, pacientes com CAVD não deve participar de esportes de competição<sup>16,19</sup>. Qualquer atividade, competitiva ou não, que cause sintomas de palpitações, pré-síncope ou síncope deve ser evitada.

Entre os pacientes com CAVD, o implante do CDI é adequado para a prevenção secundária de MSC em pessoas que tenham apresentado uma arritmia ventricular sustentada. O implante de CDI também é considerado adequado para a prevenção primária de MSC em pacientes selecionados, considerados de alto risco.

A realização de ensaios aleatórios comprovou a eficácia do implante do CDI na prevenção MCS em outras situações clínicas. O impacto do implante de CDI na CAVD foi avaliado em diversas séries de observação e em estudo de caso-controle<sup>27-29</sup>. Em estudo multicêntrico de 132 pacientes com história da parada cardíaca (10%), TV sustentada (62%), síncope (16%) e outras indicações (12%)<sup>28</sup>; o seguimento médio de 39 meses, revelou as seguintes observações: intervenções com dispositivo apropriado ocorreram em 48%, intervenções inadequadas ocorreram em 16%, a taxa de sobrevivência foi de 96% e a taxa de sobrevivência livre de FV ou flutter ventricular foi de 72%.

Achados semelhantes foram observados em uma série de pacientes com CAVD de um centro de referência nos Estados Unidos<sup>13</sup>. Entre os 69 pacientes que foram diagnosticados ainda com vida, 47 receberam um CDI. Os seguintes resultados foram observados: 29 pacientes (62%) receberam pelo menos uma terapêutica adequada, com uma média de quatro anos após o implante do CDI. Nenhum dos 47 pacientes com CDI morreu de MCS durante o seguimento, enquanto dois, dos 22 sem CDI sofreram MCS.

Outra série da Alemanha avaliou 60 pacientes com CAVD que receberam CDI por uma média de 80 meses<sup>29</sup>. As indicações para CDI incluíram história da parada cardíaca com reanimação (33%), TV sustentada documentada (57%), síncope (3%), história familiar de parada cardíaca e TV induzida ao estudo eletrofisiológico (7%). Os seguintes resultados foram observados: sobrevivência em um, cinco e 10 anos foi de 100%, 94% e 76%, respectivamente. A morte ocorreu devido a MCS (2), insuficiência cardíaca intratável (2) e as causas não cardíacas (4). A terapia apropriada em um e cinco anos ocorreu em 51 e 74%,

respectivamente. Os eventos adversos mais comuns no *follow-up* foram complicações relacionadas com o chumbo, ocorrendo em 21 pacientes.

Finalmente, em estudo caso-controle retrospectivo de 367 indivíduos de 11 famílias com CAVD, 197 pacientes foram identificados como de risco com base na história clínica, *Haplotyping* DNA, e/ou posição pedigree<sup>26</sup>. Entre esses indivíduos em risco, 48 tinham implantado o CDI (13 para prevenção secundária). Esses pacientes foram comparados com um grupo controle de 58 pacientes de alto risco, pareados por idade. A mortalidade de cinco anos para os homens do grupo controle foi de 28%, em comparação com 0% nos pacientes tratados com CDI.

Em resumo, os dados descritos e outros relatórios demonstraram que pequenas arritmias malignas são comuns em pacientes com CAVD e que a terapia com CDI é eficaz tanto para a prevenção primária quanto secundária de MCS<sup>6,27,29</sup>.

A seguir seguem as indicações para implante de CDI na cardiomiopatia arritmogênica do VD de acordo com as Diretrizes Brasileiras para implante de dispositivos cardíacos<sup>27</sup>:

#### **Classe I**

- Pacientes com CAVD que tenham apresentado TV/FV sustentada de causa não reversível e com expectativa de vida de pelo menos um ano (*NE B*);

#### **Classe IIa**

- Pacientes com CAVD com doença extensa, incluindo envolvimento do VE, associada à história familiar de MSC em um ou mais membros, ou síncope de origem não determinada, com expectativa de vida de pelo menos um ano (*NE C*);

#### **Classe III**

- Pacientes com CAVD assintomáticos, sem fatores de risco (*NE C*).

Há duas preocupações relacionadas com a utilização do CDI que são exclusivos para pacientes com CAVD<sup>31</sup>: áreas do miocárdio do VD podem ser perfuradas durante a colocação e as mudanças no tecido fibrogorduroso podem interferir com a detecção de arritmias. Além disso, muitos pacientes são jovens e, portanto, provavelmente precisarão de substituições múltiplas<sup>27</sup>.

Os fármacos antiarrítmicos podem reduzir a frequência e reprimir a indutibilidade sustentada e não sustentada de arritmias ventriculares em pacientes com CAVD<sup>31</sup>. No entanto, antiarrítmicos não reduziram o risco de MCS nesta doença.

Com base na superioridade estabelecida pelo CDI sobre os fármacos antiarrítmicos em outras formas de doença cardíaca que estão associados com arritmias ventriculares malignas, os antiarrítmicos não são considerados uma alternativa equivalente ao CDI em pacientes CAVD consideradas de alto risco de MCS.

Estudo de 81 pacientes com CAVD comparou a eficácia de diversos medicamentos antiarrítmicos com a finalidade de suprimir indutibilidade de arritmias ventriculares no estudo eletrofisiológico ou reduzir a incidência de arritmias ventriculares em monitorização ambulatorial<sup>26</sup>. O sotalol foi mais eficaz do que os fármacos da classe I, os bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio e amiodarona.

Em 2006, ACC/AHA/ESC sugeriram para o tratamento de arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca que o sotalol ou amiodarona podem ser terapias eficazes para o tratamento de TV

sustentada ou FV em pacientes com CAVD no qual o implante do CDI não é viável<sup>32</sup>. Além disso, o uso de amiodarona ou sotalol como terapia adjuvante para pacientes com CDI e CAVD que têm arritmias ventriculares diminui a incidência de choques do CDI.

A ablação por radiofrequência (RF) não é adequada como terapia primária ou exclusiva para o tratamento de arritmias ventriculares em pacientes com CAVD. Ablação por RF pode tratar com sucesso alguns dos focos arritmogênicos na CAVD, mas devido à natureza fragmentada e progressiva da doença, não é um tratamento definitivo<sup>33,34</sup>.

Similar aos fármacos antiarrítmicos, a ablação por RF não é o tratamento definitivo das arritmias ventriculares e não deve ser considerada uma alternativa equivalente à terapia com CDI em pacientes considerados de alto risco de MSC. A RF pode ser apropriada em pacientes selecionados que não são candidatos para um CDI ou em pacientes com CDI, que tem episódios frequentes de TV e de choques do CDI. Essas recomendações são consistentes com as de 2006 da ACC/AHA/ESC para o tratamento de arritmias ventriculares e MSC<sup>32</sup>.

A disponibilidade do CDI foi gradualmente substituindo o tratamento cirúrgico para pacientes que têm TV refratária aos fármacos antiarrítmicos. O procedimento cirúrgico envolvia a desconexão total da parede livre do VD<sup>25</sup>. Esta abordagem tem duas consequências desejáveis. Em primeiro lugar, diminui a massa ventricular disponível para fibrilação, isolando os ventrículos<sup>35</sup>. Em segundo lugar, evita a propagação de TV do VD para o VE para que a TV decorrente da parede livre do VD se limite a esta câmara. A consequência imediata desse procedimento é a falência aguda do VD no pós-operatório, uma complicação que, gradualmente, se resolve. Dados adicionais indicam complicações em longo prazo de insuficiência cardíaca.

## CONCLUSÃO

A CAVD é a causa mais frequente de MSC em atletas jovens, chegando a 75% dos casos. O implante de CDI pode prevenir o óbito. Poucos evoluem para insuficiência cardíaca, que é rara na infância. Quando diagnosticada e tratada tem bom prognóstico.

## REFERÊNCIAS

- Porto CC, (editor). Doenças do coração. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 859-62.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(25):2175-87.
- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 cases. *Circulation* 1982;65(2):384-98.
- Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation* 2003;108(24):3000-5.
- Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A, et al. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1992;123(3):711-24.
- Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1512-20.
- Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 1996;94(5):983-91.
- Thiene G, Corrado D, Nava A, et al. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? *Eur Heart J* 1991;12(Suppl D):22-5.
- Basso C, Czarnowska E, Della Barbera M, et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J* 2006;27(15):1847-54.
- Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. *Tratado de doenças cardiovasculares* 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 1739-62.
- Serrano CV Jr, Timerman A, Stefanini E. *Tratado de Cardiologia SOCESP*, 2ª ed. Manole; 2009. p. 1212-4.
- Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110(14):1879-84.
- Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* 2005;112(25):3823-32.
- Hermida JS, Minassian A, Jarry G, et al. Familial incidence of late ventricular potentials and electrocardiographic abnormalities in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1997;79(10):1375-80.
- Angelini A, Basso C, Nava A, et al. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J* 1996;132(1 Pt 1):203-6.
- Nava A, Bauce B, Basso C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(7):2226-33.
- Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, et al. Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(5):1477-84.
- Antoniades L, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos disease) in families from Greece and Cyprus: genotype-phenotype relations, diagnostic features and prognosis. *Eur Heart J* 2006;27(18):2208-16.
- Maron BJ, Carney KP, Lever HM, et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):974-80.
- Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318(3):129-33.
- Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WD, et al. Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(1):64-9.
- Tonet JL, Castro-Miranda R, Iwa T, et al. Frequency of supraventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1991;67(13):1153.
- Wichter T, Breithardt G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a role for genotyping in decision-making? *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3):409-11.
- Guiraudon GM, Klein GJ, Sharma AD, et al. Surgical therapy for arrhythmogenic right ventricular adiposis. *Eur Heart J* 1989;10(Suppl D):82-3.
- Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1773-81.
- Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

- (ARVD5). *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3):400-8.
27. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108(25):3084-91.
  28. Wichter T, Paul M, Wollmann C, et al. **Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients.** *Circulation* 2004;109(12):1503-8.
  29. Link MS, Wang PJ, Haugh CJ, et al. **Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators.** *J Interv Card Electrophysiol* 1997;1(1):41-8.
  30. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, et al. **Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia.** *Circulation* 1992;86(1):29-37.
  31. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. **ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death).** *J Am Coll Cardiol* 2006;48(5):e247-346.
  32. Fontaine G, Tonet J, Gallais Y, et al. **Ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a 16-year experience.** *Curr Cardiol Rep* 2000;2(6):498-506.
  33. Dalal D, Jain R, Tandri H, et al. **Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy.** *J Am Coll Cardiol* 2007;50(5):432-40.
  34. Damiano RJ Jr, Asano T, Smith PK, et al. **Effect of the right ventricular isolation procedure on ventricular vulnerability to fibrillation.** *J Am Coll Cardiol* 1990;15(3):730-6.
  35. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, et al. **Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology.** *Arq Bras Cardiol* 2007;89(6):e210-e38.

# Condutas no paciente com trauma crânioencefálico\*

## Managements in patients with traumatic brain injury

João Kleber de Almeida Gentile<sup>1</sup>, Hebert Santos Himuro<sup>1</sup>, Salomón Soriano Ordinola Rojas<sup>2</sup>, Viviane Cordeiro Veiga<sup>3</sup>, Luis Enrique Campodonico Amaya<sup>4</sup>, Júlio César de Carvalho<sup>4</sup>

\*Recebido da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID) e Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (Unidade São Joaquim). Unidade de Terapia Intensiva Neurológica e Neurocirúrgica. São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Definir e atualizar protocolos de atendimento a vítimas de trauma crânioencefálico (TCE) na emergência médica, visando o diagnóstico e tratamento precoce. Há aumento do interesse em se definir protocolos e condutas de atendimento para vítimas de TCE, visando não somente o controle e estabilização da pressão intracraniana (PIC) e da pressão de perfusão cerebral (PPC), mas também de todos os outros parâmetros de suporte hemodinâmico adequado ao paciente com TCE, visando a redução de complicações pós-trauma e na taxa de mortalidade.

**CONTEÚDO:** O TCE tem grande impacto na saúde da população em geral, tendo notória importância tanto na morbidade quanto na mortalidade no trauma, representando aproximadamente 15% a 20% das mortes em pessoas com idade entre 5 e 35 anos e é responsável por 1% de todas as mortes em adultos. Nos Estados Unidos são admitidos por ano, mais de 250 mil pacientes com traumatismo craniano, e a cada ano ocorre óbito de aproximadamente 60 mil pacientes decorrente deste tipo de trauma. Aproximadamente 60% dos pacientes que sobrevivem a traumas

cranianos têm sequelas significativas como déficit motor e cognitivo, trazendo grande impacto socioeconômico e emocional aos pacientes e seus familiares. As opções terapêuticas disponíveis na maioria das vezes como a hipotermia, manutenção da glicemia, hiperventilação, quando empregadas de forma correta melhoram o prognóstico dos pacientes com TCE. Considerando os altos gastos em saúde e para a sociedade com sua alta mortalidade, é preciso cada vez mais investigar novas formas de tratamento e elaborar protocolos e revisões sobre TCE, visando condutas diretas e concisas no trauma crânioencefálico.

**CONCLUSÃO:** O TCE é uma situação comum no cotidiano médico, sendo responsável por altas taxas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. Apresenta-se de formas variadas, que devem ser reconhecidas precocemente pelo médico ainda no atendimento primário com o exame clínico e neurológico, assim como deve ser precoce o início dos procedimentos avançados de suporte a vida e condutas específicas que tem como objetivo diminuir a incidência de lesões neuronais secundárias ao trauma. As condutas nos pacientes com TCE, principalmente em casos graves, são complexas e exigem atenção do médico e da equipe multiprofissional durante o tratamento do paciente. Apesar do objetivo central do tratamento do TCE ser evitar lesões secundárias através do controle rigoroso da hipotensão e da hipóxia cerebral com monitoramento da PIC e do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), devem ser consideradas outras condutas, que apresentam altos índices de recomendação por inúmeros estudos e protocolos para o paciente traumatizado, com finalidade de reduzir ao máximo as sequelas do trauma craniano, melhorando a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

**Descritores:** Lesão axonal difusa, Hipertensão intracraniana, Tratamento de emergência, Traumatismo encefálico, Traumatismo cerebrovascular.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Define and update treatment protocols for victims of traumatic brain injury (TBI) in medical emergencies, for the diagnosis and early treatment. There is an increased interest in defining protocols and practices of care for victims of head trauma, aiming not only the control and stabilization of the intracranial pressure (ICP) and cerebral perfusion pressure (CPP), but also all other parameters appropriate hemodynamic support for patients with TBI, aimed at reducing complications after trauma and the mortality rate.

**CONTENTS:** Traumatic brain injury (TBI) has great impact on

1. Graduando (6º Ano) do Curso de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). São Paulo, SP, Brasil

2. Doutor em Cirurgia pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FMSJRP). Mestre em Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Especialista em Terapia Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Especialista em Cirurgia Cardiovascular pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV). Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva Neurológica e Neurocirúrgica do Hospital Beneficência Portuguesa. São Paulo, SP, Brasil

3. Mestre em Ciências pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Especialista em Terapia Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Médica Assistente da Unidade de Terapia Intensiva Neurológica e Neurocirúrgica do Hospital Beneficência Portuguesa. São Paulo, SP, Brasil

4. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva Neurológica e Neurocirúrgica do Hospital Beneficência Portuguesa. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 02 de julho de 2010

Aceito para publicação em 13 de outubro de 2010

Endereço para correspondência:

João Kleber de Almeida Gentile

Av. Cipriano Rodrigues, 416/124 Bloco 4 – Vila Formosa

03361-010 São Paulo, SP.

E-mail: joakleberg@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

population health in general, with notable importance in morbidity and in mortality in trauma, representing approximately 15% to 20% of deaths in people aged between 5 and 35 years and is responsible for 1% of all deaths in adults. In the United States are admitted per year, more than 250.000 patients with head injury, and death occurs every year approximately 60.000 patients induced by this trauma. Approximately 60% of patients who survive head injuries have significant sequelae such as motor and cognitive deficits, bringing great socioeconomic and emotional impact on patients and their families. The therapeutic options available in most cases as hypothermia, maintaining glucose levels, hyperventilation, when used correctly improve the prognosis of patients with TBI. Considering the numerous health expenditures and to society with its high mortality, we must increasingly explore new ways of treatment and develop protocols and reviews about TBI, direct and concise in order to conduct the head injury, minimizing the time spent on patient care.

**CONCLUSION:** TBI is a common situation in daily practice, is responsible for high rates of morbidity and mortality worldwide. Presents itself in various forms, which must be recognized early by the doctor still in the primary care clinical examination and neurological examination, and must be early initiation of procedures advanced life support and specific behaviors that aims to reduce the incidence of neuronal injury secondary to the trauma. Ducts in patients with TBI, especially in severe cases, are complex and require care from their doctors and the multidisciplinary team for patient care. Although the main goal of treatment is to prevent secondary injuries TBI through the strict control of blood pressure and cerebral hypoxia with monitoring of ICP and cerebral blood flow (CBF) should be to consider other approaches, which have high recommendation by numerous studies and protocols for patient traumatized, with purpose to minimize the sequelae of head trauma, improving survival and quality of life of patients.

**Keywords:** Cerebrovascular trauma, Diffuse axonal injury, Emergency treatment, Intracranial hypertension, Traumatic brain injury.

## INTRODUÇÃO

O trauma crânioencefálico (TCE) tem grande impacto na saúde da população em geral, tendo notória importância tanto na morbidade quanto na mortalidade, representando aproximadamente 15% a 20% das mortes em pessoas com idade entre 5 e 35 anos e é responsável por 1% de todas as mortes em adultos.

Nos Estados Unidos, segundo Marik, Varon e Trask<sup>1</sup> são admitidos por ano, mais de 250 mil pacientes com TCE e a cada ano ocorre óbito de aproximadamente 60 mil pacientes decorrente deste tipo de trauma.

Koizumi e col.<sup>2</sup> relataram maior taxa de incidência em menores de 10 anos (20,3%), seguida por pessoas com 20 a 29 anos (16,9%) e com 30 a 39 anos (16,1%). Nesse mesmo estudo foi encontrada uma taxa de mortalidade em pacientes internados por TCE de 10,2%. Colli e col.<sup>3</sup> relataram taxa de mortalidade de 5,7%, variado de acordo com a causa do TCE.

Aproximadamente 60% dos pacientes que sobrevivem a traumas cranianos têm sequelas significativas como déficit motor e cognitivo, trazendo grande impacto socioeconômico e emocional aos

pacientes e seus familiares<sup>4</sup>.

Realizou-se um levantamento de estudos referentes ao tema em bases de dados científicos como LILACS, MedLine, BIREME, *New England Journal of Medicine* e *Lancet*.

O objetivo deste estudo foi rever na literatura dos últimos 10 anos, referente às condutas mais adequadas em TCE.

## FISIOPATOLOGIA DO TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO

O principal mecanismo do TCE pode ser classificado como (1) lesão cerebral focal, resultando em contusão, laceração e hemorragia intracraniana por trauma local direto; (2) lesão cerebral difusa, causando lesão axonal difusa e aumento do tamanho do cérebro (edema) pelo mecanismo de aceleração/desaceleração.

O resultado da lesão cerebral é definido por dois mecanismos ou estágios diferentes. (a) lesão primária (ocorrida no momento do trauma); (b) lesão secundária (sendo o processo patológico iniciado no momento do trauma com manifestações clínicas tardias<sup>4,5</sup>).

### Estágios de lesão

O TCE pode ser dividido em dois estágios quanto a sua fisiopatologia segundo Werner e Engelhard<sup>6</sup>. O primeiro estágio da lesão cerebral após o trauma craniano é caracterizado por lesão tecidual e desregulação do fluxo sanguíneo encefálico e do seu metabolismo<sup>6</sup>. Nesse quadro que se parece com isquemia tecidual, ocorre o acúmulo de ácido láctico proveniente da glicólise anaeróbia, aumento da permeabilidade da membrana celular e consequentemente edema tecidual. Desde o momento que o metabolismo anaeróbico não é mais adequado para a manutenção do gasto energético celular encefálico, o estoque de adenosina trifosfato (ATP) é esgotado e começa a ocorrer falha das bombas iônicas.

No segundo estágio da lesão no traumatismo craniano a cascata é iniciada pela despolarização terminal da membrana junto com a liberação excessiva de neurotransmissores excitatórios (glutamato e aspartato), ativação de receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e abertura dos canais de sódio e cálcio-dependentes.

Como consequência da abertura dos canais iônicos, ocorre um influxo de íons sódio e cálcio que desencadeia uma autodigestão (catabolismo) dos processos intracelulares. O influxo de íons cálcio ativa as peroxidases lipídicas, proteases e fosfolipases os quais por sua vez aumentam a concentração intracelular de ácidos graxos livres e radicais livres.

## FATORES DE RISCO

### Mecanismos de lesão

Traumatismos penetrantes têm pior prognóstico do que aqueles sem lesão penetrante. Pacientes com lesão penetrante são mais propensos a apresentar nível na escala de coma de Glasgow (ECG) mais baixo, indicando pior prognóstico e morte precoce. Pedestres e ciclistas sofrem piores lesões do que em acidentes por veículos a motor, e a ejeção do veículo causa maior risco de lesão intracraniana.

Outros dados são levados em conta quando há trauma craniano, como a idade do paciente, influenciando no tipo de seu mecanismo e no prognóstico da lesão sofrida, tanto primária quando secundária ao trauma.

Com relação aos mecanismos de trauma craniano eles podem ser classificados em fechados, geralmente associados à colisão de veículos, quedas e agressões e em abertos quando causadas por armas de fogo e lesões penetrantes.

Quanto à sua morfologia são divididas quanto ao local acometido, podendo ser lesões por fratura de crânio e lesões intracranianas como lesão cerebral difusa, hematomas peridurais (Figura 1), subdural (Figura 2) e intracerebral (Figura 3), contusões e concussões<sup>1,7</sup>.



Figura 1 - Tomografia computadorizada de crânio evidenciando hematoma peridural à direita (seta)<sup>1</sup>.



Figura 2 - Tomografia computadorizada de crânio mostrando hematoma subdural à esquerda (seta), com desvio de estruturas e da linha média<sup>1</sup>.

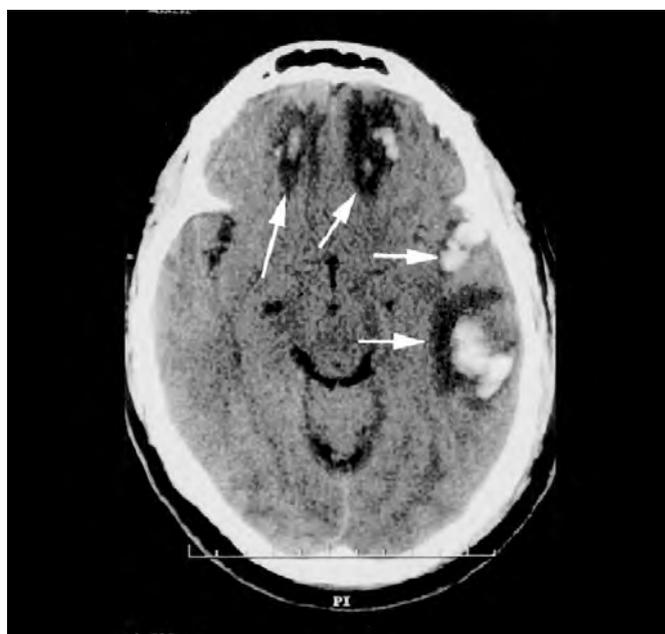


Figura 3 – Tomografia computadorizada de crânio mostrando múltiplas contusões hemorrágicas em região frontal e região temporal e parietal esquerda, cercadas de edema<sup>1</sup>.

#### **Fraturas de crânio**

A fratura óssea do crânio implica em grande força exercida pelo mecanismo de trauma diretamente na cabeça. Elas podem ser observadas em torno da calota óssea, base do crânio ou nos ossos da face. Podem ser classificadas como lineares ou não lineares, bem como deprimidas ou não deprimidas.

#### **Hematoma peridural**

Os hematomas peridurais (Figura 1) são relativamente incomuns, presentes apenas em 1% dos casos de TCE e apenas 10% apresentam rebaixamento do nível de consciência<sup>1</sup>.

São localizados fora da dura-máter, mas dentro do crânio, são tipicamente em forma biconvexos ou lenticulares. São mais frequentemente localizados na região temporal ou temporoparietal, onde frequentemente as fraturas cranianas causam laceração da artéria meníngea média<sup>7</sup>.

#### **Hematoma subdural**

Os hematomas subdurais (Figura 2) são mais comuns do que os peridurais, ocorrendo em aproximadamente 30% dos casos de trauma craniano grave. Resultam principalmente da ruptura de uma veia que faz a ligação entre o córtex cerebral e a drenagem venosa para os seios.

Em aproximadamente 80% dos casos de hematoma subdural, pode ser considerada a base da lesão neurológica. Ocorre com frequência adjacente a contusões do parênquima cerebral. Caso o hematoma seja grande, pode causar compressão das estruturas com desvio da linha média<sup>1,7,8</sup>.

#### **Hematoma intracerebral**

O hematoma intracerebral (Figura 3) ocorre comumente associado com traumas cranianos de média ou grande intensidade, geralmente produzindo lesões de massa (efeito de massa).

A maioria das lesões ocorre no lobo frontal e temporal. Muitos hematomas intracranianos demoram a apresentar alterações nos exames de imagem como à tomografia computadorizada (TC) sendo necessárias 24 horas ou mais para que se estabeleça uma lesão completa, que possa ser diagnosticada como hematomas intracerebrais pela TC<sup>2,9</sup>.

### Trauma crânioencefálico leve

Aproximadamente 80% dos pacientes com TCE são classificados como trauma leve, e geralmente evoluem com recuperação sem intercorrências. Cerca de 3% desses pacientes apresentam piora do quadro com disfunção neurológica grave.

O TCE leve é definido como um escore de 14 ou 15 na ECG, podendo ser atribuídos níveis de risco, como baixo, médio e alto risco de desenvolver lesões neurológicas (Figura 4)<sup>10</sup>.

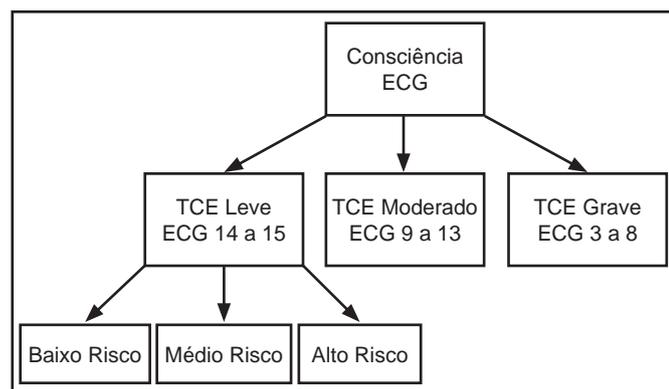


Figura 4 – Estratificação do grau de risco associado ao trauma crânio-encefálico baseado na escala de coma de Glasgow (ECG).

ECG = escala de coma de Glasgow; TCE = trauma crânioencefálico.

### Trauma crânioencefálico leve e de baixo risco

O TCE leve de baixo risco é definido como pacientes que sofreram mecanismos de trauma leves, e na avaliação da ECG têm pontuação entre 14 e 15 pontos. Podem ser totalmente assintomáticos com o exame físico normal e sem alterações neurológicas. Podem apresentar cefaleia não progressiva, tontura ou vertigem e hematomas sub-galeais discretos.

Esses pacientes com ECG de 15 e assintomáticos não têm indicação de realizar TC, podendo ser indicado apenas a realização de radiografia simples de crânio para avaliação de fraturas de face ou lesões sem comprometimento de estruturas neurológicas, que ao apresentar alterações, é indicativo de realizar TC.

Todos os pacientes com ECG menor do que 15 é essencial a realização de um exame de imagem do crânio como a TC, a fim de se descartar lesões ou fazer diagnóstico considerando-se o fato de parte dos pacientes com TCE no momento inicial da avaliação não apresentam manifestações clínicas evidentes de TCE.

Os critérios para indicação de TC no traumatismo de crânio leve de baixo risco são: ECG menor de 15, vômitos, amnésia, uso de álcool ou drogas ilícitas, idosos com mais de 60 anos, crianças pequenas e pacientes com coagulopatias, ou em uso sabido de anticoagulantes. O paciente que se apresenta assintomático, alerta e neurológicamente normal deve ser observado por algumas horas, e feita uma reavaliação do quadro, e se ainda estiver normal pode receber alta. Os que receberem alta após a reavaliação devem ficar aos

cuidados de um acompanhante por no mínimo 24h após a alta, se possível 48h é o mais adequado, e deve orientar o paciente e o acompanhante mantê-lo em observação constante e qualquer alteração no quadro clínico, deve retornar ao serviço de emergência onde foi atendido inicialmente. As orientações de retorno ao serviço de emergência estão listadas no quadro 1.

Quadro 1 – Orientações de retorno ao pronto atendimento para o paciente com trauma crânioencefálico leve de baixo risco.

- 
- Cefaleia
  - Sonolência excessiva
  - Irritabilidade e ansiedade
  - Desmaio, fraqueza, perda de força muscular e parestesia
  - Dificuldade na fala, ou compreensão e memória
  - Distúrbios de personalidade
  - Confusão mental ou rebaixamento do nível de consciência
  - Náuseas, vômitos ou tonturas
  - Déficit auditivo ou visual
- 

### TCE leve e de médio risco

São pacientes que se envolvem em acidentes graves ou com vítimas fatais e/ou apresentam história desconexa. Pacientes que apresentam, equimoses orbitopalpebral, lesão de couro cabeludo, intoxicação por álcool ou drogas de abuso, cefaleia progressiva, vômitos e náuseas, perda momentânea da consciência ou desorientação têmporoespacial são pacientes que podem ter risco moderado de desenvolver lesão cerebral.

Os que apresentam amnésia pós-traumática, distúrbios de memória, síncope após traumatismo, suspeita de lesão penetrante, fratura de crânio sem lesão intracraniana e politraumatizados devem ser observados com maior cautela.

Todos os pacientes com risco médio de desenvolver lesão neurológica devem ser internados e mantidos em observação constante pela equipe multiprofissional e devem ser submetidos à TC de crânio.

### TCE leve de alto risco

São considerados pacientes com TCE leve, com alto risco de desenvolver lesão, crianças espancadas, gestantes e pacientes com distúrbios da coagulação. Pacientes que apresentem fístula líquórica com ou sem débito de líquido, lesões petequiais sugestivas de embolia gordurosa, piora do nível de consciência, síndrome de irritação meníngea, distúrbios de funções motoras superiores, ferimento por arma branca, déficit de acuidade visual e lesão vascular traumática cérvico-craniana são lesões que indicam alto risco de lesão neurológica grave.

Pacientes com alto risco de desenvolver lesão devem sempre ser submetidos à TC de crânio, e mesmo com resultado normal, devem ser internados e mantidos em observação para estabilização do quadro neurológico.

### Trauma crânioencefálico moderado

Aproximadamente 10% dos traumas cranianos atendidos nos serviços de emergência são TCE moderados. TCE moderado é definido como um nível de consciência entre 9 e 13. Ao exame esses pacientes frequentemente apresentam-se confusos ou sonolentos, com nível de consciência rebaixado, podendo apresentar

déficits neurológicos focais.

A TC de crânio deve ser realizada em todos os pacientes com ECG menor de 14 e o neurocirurgião deve ser consultado para avaliação de necessidade de intervenção cirúrgica, sendo que essa avaliação não deve ser retardada, pois lesões secundárias podem ter evoluções rápidas e comprometer a oxigenação cerebral.

Todos os pacientes precisam ser internados em unidade de terapia intensiva (UTI) sob constante avaliação médica, necessitando de reavaliação dentro das primeiras 12h e nas 24h após o trauma. Recomenda-se realizar TC de controle após 12h da primeira TC e 24h após, a fim de descartar lesões cerebrais secundárias.

### Trauma craniocéfálico grave

Dentro desse grupo de lesões se enquadram aquelas que apresentam maior risco de mortalidade e de morbidade após o trauma. O TCE grave é aquele em que os pacientes apresentam nível de consciência entre 3 e 8. Nesses pacientes a abordagem terapêutica deve ser imediata, dando ênfase aos cuidados hemodinâmicos e suporte ventilatório adequados.

Todos os pacientes com nível de consciência na EGC menor que 8 pontos devem ser submetidos a uma via aérea definitiva e mantidos em ventilação mecânica até que seja viável a ventilação sem aparelhos, subsequente à melhora do quadro neurológico.

Entretanto, não se devem adiar os procedimentos e condutas iniciais para realizar exames de imagem, devendo inicialmente ser feito o suporte avançado à vida e as terapêuticas adequadas já descritas, e após a estabilização do quadro clínico geral e neurológico realizar exames de imagem subsidiários como método de diagnóstico.

Durante o atendimento primário, devem-se buscar sinais de outras lesões durante a realização do ABCDE (ATLS<sup>®</sup>), buscando ativamente outras lesões, já que o paciente com rebaixamento do nível de consciência não se queixa de sintomas ou refere possíveis lesões ou traumas ocorridos simultaneamente ao TCE.

Pacientes com TCE grave frequentemente apresentam quadro associado de hipotensão em decorrência do mecanismo de trauma, geralmente mais grave. Deve-se realizar a correção da hipotensão com reposição volêmica, preferencialmente com Ringer com lactato ou solução salina isotônica, aquecidos para evitar hipotermia, e correção dos parâmetros hemodinâmicos com as medidas já descritas, assim como uso de artifícios para minimizar a lesão neuronal. Pacientes politraumatizados podem apresentar trauma craniano associado a lesões de órgãos internos ou de grandes vasos abdominais, sendo necessário do uso de ultra-sonografia de urgência (FAST) ou lavado peritoneal diagnóstico (LPD) dependendo da disponibilização do serviço, como medida diagnóstica para a causa ou origem da hipovolemia, que não foi constatada no exame primário, ou seja, não tinha apresentação externa, ou outras manifestações além dos achados clínicos, típicos de choque hipovolêmico.

## CONDUTA NO TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO

### Avaliação inicial

História clínica, exame físico geral e avaliação neurológica fornecem informações básicas para estratificação de risco de um paciente ter ou desenvolver lesão neurológica. Inicialmente devem ser tomadas condutas básicas no atendimento ao paciente com traumatismo multissistêmico, de acordo com as diretrizes do *Ad-*

*vanced Trauma Life Support (ATLS<sup>®</sup>)* do Colégio Americano de Cirurgiões adotado na maior parte dos serviços de emergência em todo o mundo<sup>2,4,11</sup>.

A avaliação do paciente com trauma craniano deve enfatizar a procura de lesões secundárias ao trauma, ou seja, aquelas que decorrem após um período de tempo de ocorrido o trauma craniano. As lesões secundárias estão altamente associadas, quando não diagnosticadas e tratadas inicialmente, a altos níveis de morbidade e mortalidade.

O primeiro passo é a obtenção e manutenção das vias aéreas pérvias, por meio das manobras de desobstrução das vias aéreas:

- Tração do mento;
- Elevação da mandíbula;
- Cânula orofaríngea (Guedel);
- Aspiração;
- Via aérea definitiva (intubação orotraqueal ou cricotireostomia);
- Proteção da coluna cervical.

Avaliar a respiração e a ventilação através da ausculta pulmonar, avaliando a necessidade de se realizar procedimentos como a drenagem do tórax (hemotórax ou pneumotórax e pneumotórax hipertensivo).

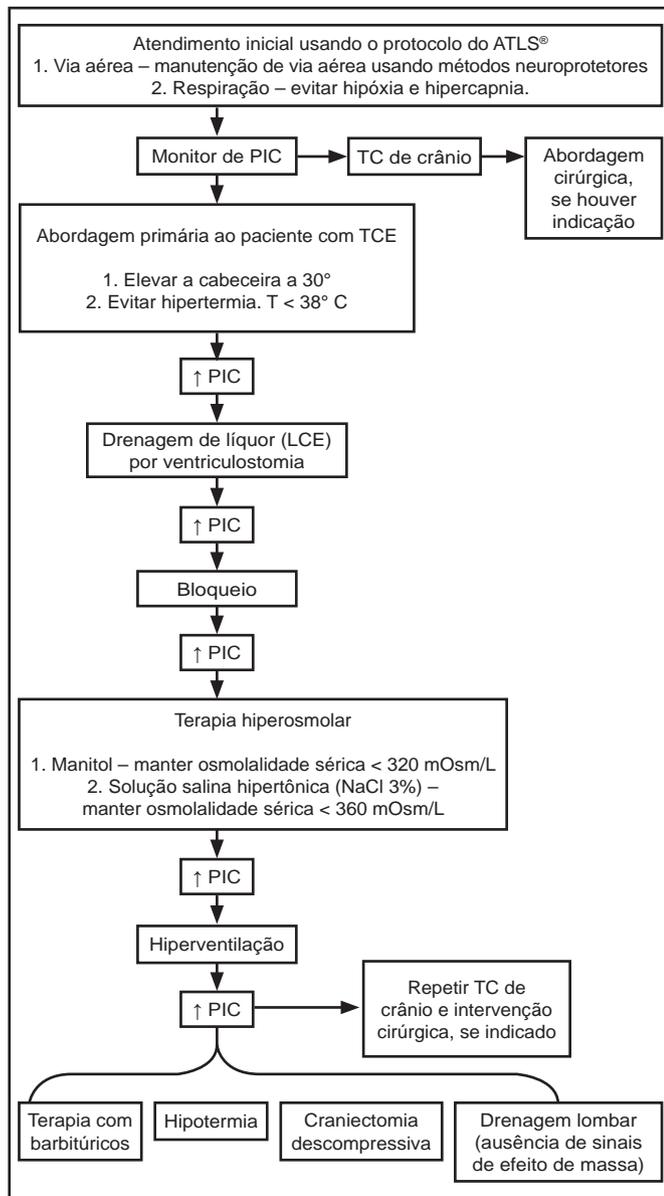
Devem-se tentar normalizar os parâmetros hemodinâmicos do paciente por meio da infusão de solução cristalóide, sangue ou mesmo fármacos vasopressores, em casos específicos, e realizar a retirada de amostra de sangue para realização de exames laboratoriais de emergência como tipo sanguíneo, hemoglobina e hematócrito em todos os pacientes e teste de gravidez em mulheres. A avaliação neurológica no paciente com trauma craniano deve receber uma atenção especial, principalmente na avaliação secundária, após se realizar o ABCDE, preconizado pelo ATLS<sup>®</sup>. Durante a realização da avaliação primária, deve-se avaliar a ECG, já na admissão, avaliação dos padrões pupilares, avaliação de déficit motor e dos reflexos<sup>7</sup>.

A avaliação do nível de consciência do paciente pela ECG é a forma mais prática de se avaliar com objetividade o seu nível de consciência, mostrando o prognóstico com relação a sua lesão cerebral. A ECG avalia através do examinador a abertura ocular, melhor resposta verbal e melhor resposta motora, sendo atribuídos valores para cada achado no paciente, como mostra a tabela 1.

Tabela 1 – Escala de coma de Glasgow (ECG)<sup>5</sup>.

| Comportamento   | Resposta                      | Pontos |
|-----------------|-------------------------------|--------|
| Abertura ocular | Abertura espontânea           | 4      |
|                 | Estímulos verbais             | 3      |
|                 | Estímulos dolorosos           | 2      |
|                 | Sem resposta (ausente)        | 1      |
|                 | Obedece a comandos            | 6      |
| Resposta motora | Localiza a dor                | 5      |
|                 | Flexão normal (retirada)      | 4      |
|                 | Flexão anormal (decorticação) | 3      |
|                 | Extensão (descerebração)      | 2      |
|                 | Sem resposta (ausente)        | 1      |
| Resposta verbal | Orientado                     | 5      |
|                 | Confuso                       | 4      |
|                 | Palavras inapropriadas        | 3      |
|                 | Sons incompreensíveis         | 2      |
|                 | Sem resposta (ausente)        | 1      |

O tamanho e da reatividade das pupilas podem ser afetadas em inúmeros mecanismos de lesão como olho, nervo ótico, lesão do III par craniano (óculomotor), disfunção pontina e uso de drogas. Pupilas fixas bilateralmente ocorrem em 20% a 30% dos pacientes com Glasgow < 8, sendo que esses pacientes apresentam sobrevida menor do que os pacientes que se apresentam nas mesmas condições, mas com pupilas reativas bilateralmente. As pupilas assimétricas está associada à lesão expansiva, necessitando de descompressão cirúrgica em mais de 30% dos casos<sup>5</sup>. Após a avaliação neurológica deve-se realizar a exposição do paciente, despindo-o e fazendo a avaliação de todo o paciente e lembrar-se de ter preocupação com a prevenção de hipotermia. Durante a exposição à realização do toque retal e exame ginecológico pode trazer informações úteis, como a possibilidade e indicação ou não de passagem de sonda ureteral e lesões em órgãos genitais. No algoritmo 1 estão dispostos a sequencia de condutas a serem realizadas no paciente com TCE.



Algoritmo 1 – Conduitas iniciais frente ao paciente com trauma crânioencefálico

## CUIDADOS GERAIS

As lesões cerebrais secundárias no trauma causam alterações sistêmicas e intracranianas, podendo ocorrer a qualquer momento durante a fase de reanimação e estabilização do paciente ou durante o tratamento intensivo.

As condutas e procedimentos a serem adotados no TCE têm como alvo otimizar a perfusão cerebral, a oxigenação tecidual e evitar lesões secundárias. A maioria dos protocolos de condutas no TCE é baseada em torno dos procedimentos básicos de tratamento e também na avaliação da pressão de perfusão cerebral (PPC) e da pressão intracraniana (PIC)<sup>11,12</sup>.

### Suporte ventilatório, sedação e analgesia

Pacientes com TCC grave (ECG < 8) exigem intubação e ventilação mecânica para manter a PO<sub>2</sub> arterial acima de 80 mmHg e a PCO<sub>2</sub> arterial em torno de 34 a 38 mmHg. A hipercapnia deve ser evitada nesses pacientes, pois sua ação vasodilatadora pode aumentar a PIC<sup>1,11</sup>. A sedação adequada diminui a dor, ansiedade e agitação, reduzindo o metabolismo cerebral, diminuindo o consumo de oxigênio e facilitando a ventilação mecânica. Isso pode ser conseguido por meio do uso de fármacos sedativos e opioides.

Benzodiazepínicos de ação curta como o midazolam são comumente utilizados, tendo função sedativa e anticonvulsivante. O propofol tem alguns benefícios em relação ao midazolam, pois tem meia-vida plasmática menor. Entretanto, o propofol não é recomendado sua utilização em caso de hipotermia, pois esses pacientes têm tendência de precipitar hiperlipidemia. Outras complicações do propofol incluem colapso cardiovascular, acidose metabólica, rhabdomiólise e bradicardia<sup>1,7</sup>.

Os barbitúricos são menos usados como sedativos por causa do risco de depressão cardiovascular e aumentar o risco de infecção. A analgesia é obtida através do uso de acetaminofeno e infusão de opioides, como remifentanil, fentanil ou morfina, os quais possuem efeitos mínimos no controle hemodinâmico cerebral. O uso de bloqueadores neuromusculares pode aumentar a PIC<sup>2,4</sup>.

### Suporte hemodinâmico

Pacientes com TCE tendem à instabilidade hemodinâmica por inúmeras razões. Lesões associadas podem conduzir a depleção do volume intravascular e o trauma do miocárdio pode resultar em falência cardíaca. Além disso, as lesões cerebrais podem afetar diretamente a estabilidade cardiovascular.

A manutenção da estabilidade hemodinâmica é essencial para o tratamento do paciente com TCE grave, já que a lesão cerebral pode levar a perda da capacidade de auto-regulação vascular de modo localizado, no sistema nervoso central, ou sistemicamente. Estudos demonstrando a relação da pressão arterial com a sobrevida dos pacientes com TCE, observou-se que a pressão sanguínea sistólica > 90 mmHg no tratamento inicial e na reanimação do paciente, esta associada com melhor prognóstico<sup>2,3</sup>.

A hipotensão deve ser evitada a todo custo, pois pode ocorrer redução do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), que abaixo do valor aceitável pode causar isquemia cerebral.

A hipertensão também apresenta efeitos lesivos no paciente traumatizado, podendo aumentar o edema vasogênico causando efeito prejudicial na PIC.

Inicialmente, o volume vascular deve ser mantido buscando uma pressão venosa central em torno de 5-10 mmHg, usando soluções isotônicas de cristaloides ou coloides. Se a pressão sanguínea adequada não pode ser mantida facilmente com uso de volume, a introdução de um agente vasoativo está indicada<sup>7</sup>.

Além disso, em pacientes com lesões associadas com evolução para choque e que necessitam de fármacos inotrópicos e agentes vasopressores para controlar a pressão, um cateter de artéria pulmonar ou monitor cardíaco não invasivo deve ser considerado.

Antes que monitorização da PIC esteja estabelecida, a hipertensão arterial não deve ser tratada, a menos que a pressão arterial média (PAM) esteja acima de 120 mmHg, porque a pressão sanguínea sistêmica elevada pode estar mantendo o FSC.

Para o tratamento da hipertensão, a infusão de betabloqueadores de curta ação está indicada, pois não causam vasodilatação cerebral, quando comparado com nitratos e bloqueadores de canais de cálcio, e consequentemente, não causam aumento do volume sanguíneo cerebral ou da PIC.

### Suporte nutricional

O suporte nutricional precoce é recomendado em pacientes com TCE, devendo ser iniciada assim que a estabilidade hemodinâmica for obtida. Estudos mostram que o início precoce da dieta está associado à melhores resultados de sobrevida e melhores taxas de recuperação pós-lesão neuronal<sup>3,4</sup>.

Estudos mostram que o início precoce de suporte nutricional está associado a um aumento na função imunológica dos pacientes, com aumento dos valores de células T CD4, relação CD4-CD8 e linfócitos T mais responsivos<sup>5</sup>.

O uso de fórmula enteral é preferível, mas em casos de grande volume residual gástrico, com risco de broncoaspiração ou trauma abdominal associado, o uso de dieta parenteral pode ser utilizado. Independente do método de suporte nutricional deve ser feita a monitorização do paciente em busca de efeitos colaterais do suporte dietético como hiperglicemia, cetoacidose, intolerância gástrica, diarreia e desidratação, ou qualquer condição que cause alteração do quadro hemodinâmico do paciente.

### Controle glicêmico

O estresse responde ao trauma, inclusive ao trauma craniano, gerando um estado hipercatabólico levando à rápida quebra de proteína muscular causando um estado de hiperglicemia.

Em nível celular, a hiperglicemia possui efeito deletério na função dos macrófagos e neutrófilos, estando relacionado diretamente com a lesão axonal difusa. O controle glicêmico com insulina reduz o número de mortes por falência de múltiplos órgãos com sepse, mesmo com história de presença de diabetes ou hiperglicemia.

Em pacientes com TCE, a hiperglicemia está associada com aumento da PIC, levando a um aumento no tempo de internação, piora das lesões neurológicas secundárias ao trauma e reduzindo a sobrevida.

Aproximadamente 50% dos pacientes que desenvolvem hiperglicemia > 200 mg/dL nas primeiras 24h após o TCE apresentam aumento significativo na mortalidade e na piora das complicações neurológicas após um ano do trauma.

Estudo recente mostra que após a introdução de um protocolo

de controle glicêmico com a manutenção da glicose dentro de parâmetros normais (entre 140 e 180 mg/dL) em pacientes traumatizados, ocorre uma redução de 30% na mortalidade dos pacientes<sup>4</sup>.

Existem fortes evidências sobre o efeito negativo da hiperglicemia em pacientes vítimas de traumas; entretanto não se sabem no TCE, os valores adequados de glicemia que não possuam efeitos deletérios ao sistema nervoso<sup>6,8</sup>.

## CUIDADOS ESPECÍFICOS

### Avaliação inicial da pressão intracraniana (PIC) e da pressão de perfusão cerebral (PPC)

O compartimento intracraniano pós-trauma consiste no cérebro, líquido cefalorraquidiano, sangue e em alguns casos lesões de massa patológicas. O volume desses conteúdos mantém uma pressão na caixa craniana, a pressão intracraniana (PIC)<sup>2,7,13</sup>.

Primeiro, deve-se realizar a monitorização precoce da PIC no paciente com TCE podendo revelar precocemente lesões de massas expansivas, mesmo nos pacientes sedados ou intubados, onde não se consegue realizar um exame neurológico preciso ou estabelecer o local acometido pela lesão.

Depois de estabelecida a monitorização da PIC, a PPC pode ser calculada pela fórmula  $PPC = PAM - PIC$ . Em pacientes com TCE grave, se aceita um valor de PIC relativamente normal de 20 a 25 mmHg, sendo valores maiores considerado PIC aumentada, discriminando pacientes com melhor ou pior prognóstico<sup>2,14</sup>.

A isquemia cerebral é o principal fator secundário responsável por pior sobrevida ou aumento da morbidade em pacientes com trauma, sendo a manutenção da PPC o objetivo central dos cuidados em pacientes com trauma craniano. No último consenso em neurotrauma foi definido como um valor aceitável a PPC > 60 mmHg no paciente com TCE. Valores de PPC abaixo de 60 mmHg em pacientes com TCE sugerem isquemia cerebral, e está associado a maiores taxas de mortalidade e sequelas tardias.

O aumento da PPC, em alguns casos, pode ser a única maneira de aumentar a oferta de oxigênio ao cérebro, entretanto isso apresenta alguns custos. A regulação vascular no cérebro traumatizado está diminuída, causando uma dissociação entre o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e a demanda metabólica cerebral<sup>15</sup>.

Nessas circunstâncias, o aumento da PPC pode levar a um aumento passivo do diâmetro do vaso sanguíneo, aumentando o volume sanguíneo cerebral e consequentemente a aumento da PIC.

Para obter o controle adequado da PIC e da PPC devem-se usar recursos como a redução do metabolismo cerebral, sedação, indução a hiperventilação, terapia hiperosmolar e procedimentos cirúrgicos<sup>1,15</sup>.

### Hiperventilação induzida

O maior determinante do calibre dos vasos cerebrais é a pressão e dióxido de carbono ( $PaCO_2$ ). A redução da  $PaCO_2$  causa vasoconstrição cerebral, reduzindo o volume sanguíneo cerebral e, consequentemente, reduzindo a PIC. Quando for utilizada a hiperventilação em paciente traumatizado deve-se levar em conta os efeitos benéficos da hiperventilação e os efeitos deletérios do efeito no FSC.

Particularmente nas primeiras 24h após o trauma craniano, o FSC está reduzido, sendo que a hiperventilação pode provocar isquemia cerebral. Por essas razões não deve usar hiperventilação fora dos cuidados da UTI, em vista das inúmeras complicações e da necessidade de cuidados com o monitoramento. No suporte ventilatório, deve-se buscar manter a  $SaO_2 \geq 90\%$  ou a  $PaO_2 \geq 60$  mmHg<sup>14,15</sup>.

Uma  $PaCO_2$  em torno de 4-4.5 kPa (30-35 mmHg) pode ser usada em um primeiro momento em pacientes com aumento da PIC, valores menores são reservados para pacientes com quadro de PIC intratável por todos os outros métodos.

### Terapia hiperosmolar

A terapia hiperosmolar é a principal conduta na intervenção e no manuseio do paciente com edema cerebral e aumento da PIC após o trauma craniano. É indicada particularmente nos casos de aumento súbito nos valores da PIC, tendo efeito rápido.

O manitol, um diurético osmótico, é comumente usado por rápida ação e eficácia, sem causar a hipercalemia e disfunção renal. O manitol também estabiliza o gradiente de concentração entre o plasma e as células cerebrais, reduzindo o edema cerebral, drenando a água através da barreira hematoencefálica, para o compartimento vascular.

A dose preconizada de manitol no TCE é de 0,7 g/kg; entretanto alguns protocolos defendem o uso de altas doses de manitol, acima de 1,4 g/kg, mas não há evidências que comprovem o uso em altas doses<sup>15</sup>.

Doses repetidas de manitol devem ser realizadas com cuidado, pois a osmolalidade > 320 mOsm/L está associada com efeitos colaterais em nível neurológico e renal. Outras possíveis complicações do uso do manitol são a depleção do volume intravascular excessivo, hipotensão e hipercalemia.

Outra escolha são as soluções hipertônicas, que reduzem o edema cerebral movendo a água para fora das células, reduzindo a pressão no tecido e diminuição no tamanho da célula, diminuindo a PIC. As principais complicações do seu uso são a hemodiluição e o aumento do calibre vascular. Entretanto, o uso de soluções salinas é reservado para o uso quando a ação do manitol é refratária.

### Balanco de água e sal

Em pacientes com PIC aumentada, mudanças repentinas na concentração sérica e a osmolalidade de sódio devem ser evitadas, sendo que esses fatores têm impacto na natureza do edema cerebral<sup>16</sup>.

Durante o curso do tratamento da PIC, a concentração sérica do sódio pode ser elevada até valores de 145-155 mmol/L e a osmolalidade sérica em torno de 320 mOsm/L<sup>14</sup>. Pacientes com TCE estão suscetíveis a desordens do balanço de água e sal. Entre as causas estão a diabetes insípida central (DIC), síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SSIHAD) e perda cerebral de sal.

É preciso ter cuidado em diminuir a concentração sérica de sódio com medicamentos quando o paciente está em hipernatremia grave ( $Na^+ > 160$  mmol/L), porque a diminuição rápida da concentração sérica de sódio pode causar edema cerebral em forma de rebote (mielinólise pontina central), podendo ser fatal.

### Hipotermia

A hipotermia é usada há muitos anos no controle da PIC em pacientes com TCE grave. Evidências sugerem que hipotermia moderada de 33° C quando instituída na admissão do paciente está associada com aumento da sobrevida de 3 a 6 meses após o trauma<sup>15</sup>.

Na maioria dos protocolos que indicam a hipotermia para tratar a PIC elevada, recomendam o uso somente quando o paciente apresenta pressão intracraniana incontrolável por outros meios. Entretanto, a hipotermia está relacionada com o aumento do número de infecções pulmonares e outros efeitos colaterais. A hipotermia, quando usada em casos de pressão intracraniana não controlada, reduz a PIC e o FSC em 25% e 40%, respectivamente, e há uma significativa redução na mortalidade e na sobrevida em pacientes.

### Barbitúricos

O uso de altas doses de barbitúricos para o controle da PIC irresponsiva a outros tratamentos é bastante eficaz. O coma induzido por barbitúricos pode diminuir efetivamente a PIC por vários mecanismos, incluindo a redução do metabolismo cerebral, redução do fluxo sanguíneo cerebral e inibindo os radicais livres.

O uso de barbitúricos pode trazer duas desvantagens significativas. A primeira é que os barbitúricos causam episódios de hipotensão, que podem ser deletérias em pacientes com TCE. E segunda, o tempo longo de meia-vida do fármaco faz com que sua retirada, se necessária, torna-se demorada, por isso deve-se usar fármacos com meia-vida plasmática menor<sup>17</sup>.

Avaliação contínua com eletroencefalograma (EEG) deve ser feita em pacientes em uso de barbitúricos, para que se possa mensurar a dose mínima do fármaco que leva o paciente ao estado de supressão do sistema nervoso, assim evitando possíveis complicações do seu uso excessivo, como colapso cardiovascular ou hipercalemia.

A respeito do uso de barbitúricos para controle da PIC não há evidências de que seu uso possa diminuir a PIC, alguns estudos mostram redução pequena na mortalidade, mas a taxa de sequelas graves e estado vegetativo persistente aumentam significativamente, não trazendo benefícios diretos para o paciente<sup>4,14</sup>.

### Anticonvulsivantes

O uso de anticonvulsivantes na fase aguda do TCE (primeiros sete dias), não reduz a incidência de convulsões pós-traumáticas em longo prazo, não sendo recomendada sua administração na fase aguda.

Para a prevenção de convulsões na fase aguda, estudos mostram que é preciso tratar 10 pacientes para que se tenham benefícios em um paciente, sendo que esse paciente não apresentará taxas de morbimortalidade menor do que o grupo que não foi tratado<sup>1,8</sup>. Para os pacientes que apresentam quadro convulsivo, a fenitoína é o fármaco de escolha na dose de 15 a 20 mg/kg, após 30 minutos seguido por 100 mg, administrado por via venosa, três vezes ao dia (300 mg/dia), tanto para convulsões parciais quanto para generalizadas. Caso não ocorra melhora com a fenitoína, outro fármaco da mesma classe está indicado no controle das crises convulsivas<sup>4</sup>. A tabela 2 descreve os principais fármacos usados na seqüência do atendimento ao paciente com TCE na prática clínica.

Tabela 2 – Principais fármacos utilizados no tratamento do paciente com TCE<sup>5,10</sup>

| Fármacos     | Dose  | Observação   |
|--------------|---|--|
| Midazolam    | <i>Bolus</i> 0,01-0,05 mg/kg seguido por infusão contínua de 0,02-0,1 mg/kg/h (0,3-1,5 µg/kg/min) | Usar a menor dose efetiva  |
| Propofol     | 0,3 mg/kg/h   | Aumentar para 0,3 mg/kg/h de 15 em 15 minutos até dose desejada (máximo 3 mg/kg/h) |
| Fentanil     | 25-50 µg dose ou infusão contínua   | Contra-indicado em casos de hipertensão intracraniana                              |
| Fenobarbital | 30-120 mg/dia   | Contra-indicado na insuficiência respiratória sem ventilação assistida             |
| Morfina      | 2,5-5 mg/dose de 4/4 horas  | 5-35 mg/hora em infusão contínua   |
| Manitol      | 0,5-1 g/kg (media 0,7 g/kg)   | Não usar se osmolalidade sérica > 340 mOsm/L                                       |
| Fenitoína    | Ataque 15-20 mg/kg<br>Manutenção 300-400 mg/dia   | Pode causar hipotensão e choque  |

### Intervenção cirúrgica

O modo mais efetivo de se diminuir a PIC é remover a lesão expansiva que está ocupando o espaço das estruturas cerebrais. As duas formas genéricas de se reduzir o espaço ocupado pela lesão são a drenagem externa dos ventrículos e a craniotomia descompressiva.

Ambos os procedimentos cirúrgicos devem ser realizados por profissionais qualificados e preparados para realizar a técnica, por isso a presença de um neurocirurgião se faz necessária ao atender um paciente com TCE.

### CONCLUSÃO

O TCE é uma situação comum no cotidiano médico, responsável por altas taxas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. Apresenta-se de formas variadas, que devem ser reconhecidas precocemente pelo médico ainda no atendimento primário com o exame clínico e neurológico, assim como deve ser precoce o início dos procedimentos avançados de suporte a vida e condutas específicas que tem como objetivo diminuir a incidência de lesões neuronais secundárias ao trauma. As condutas nos pacientes com TCE, principalmente em casos graves, são complexas e exigem atenção do médico e da equipe multiprofissional durante o tratamento do paciente. Apesar do objetivo central do tratamento do TCE ser evitar lesões secundárias através do controle rigoroso da hipotensão e da hipóxia cerebral com monitoramento da PIC e do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), devem ser consideradas outras condutas, que apresentam altos índices de recomendação por inúmeros estudos e protocolos para o paciente traumatizado, com a finalidade de reduzir ao máximo as sequelas do trauma craniano, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

### REFERÊNCIAS

1. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of head trauma. *Chest* 2002;122(2):699-711.
2. Koizumi MS, Lebrão ML, Mello-Jorge MH, et al. Morbidity and mortality due to traumatic brain injury in São Paulo city, Brazil, 1997. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(1):81-9.
3. Colli BO, Sato T, de Oliveira RS, et al. Characteristics of the patients with head injury assisted at the Hospital das Clínicas of the Ribeirão Preto Medical School. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55(1):91-100.
4. Helmy A, Vizcaychipi M, Gupta AK. Traumatic brain injury: intensive care management. *Br J Anaesth* 2007;99(1):32-42.
5. Moppett IK. Traumatic brain injury: assessment, resuscitation and early management. *Br J Anaesth* 2007;99(1):18-31.
6. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth* 2007;99(1):4-9.
7. Guha A. Management of traumatic brain injury: some current evidence and applications. *Postgrad Med J* 2004;80(949):650-3.
8. Perel P, Edwards P, Wentz R, et al. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak* 2006;6:38.
9. Lee B, Newberg A. Neuroimaging in traumatic brain imaging. *NeuroRx* 2005;2(2):372-83.
10. Andrade AF, Marino RJ, Miura FK, et al. Diagnóstico e conduta no paciente com traumatismo crânioencefálico leve. Sociedade Brasileira de Neurocirurgia. Associação Médica Brasileira – Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes 2001;1-13.
11. Guidelines for Prehospital Management of Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2000;17:451-553. Brain Trauma Foundation. This article is available from [www.braintrauma.org](http://www.braintrauma.org).
12. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3<sup>rd</sup> ed. *J Neurotrauma* 2007; pag. 24. Brain Trauma Foundation. This article is available from [www.braintrauma.org](http://www.braintrauma.org).
13. Rincon F and Mayer SA. Clinical review: critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Critical Care* 2008;12(6):237.
14. Balestreri M, Czosnyka M, Hutchinson P, et al. Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. *Neurocrit Care* 2006;04:8-13.
15. Castillo LR, Gopinath S and Robertson CS. Management of intracranial hypertension. *Neurol Clin* 2008;26(2):521-541.
16. Souza RMC. Comparação entre instrumentos mensuração das consequências do trauma crânio-encefálico. *Rev Esc Enferm USP* 2006;40(2):203-13.
17. Cruz J. Current international trends in severe acute brain trauma. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(3-A):642-7.

# Tratamento fisioterapêutico na síndrome complexa de dor regional tipo I. Relato de caso\*

## *Physical therapy treatment for regional pain complex syndrome type I. Case report*

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:** A síndrome complexa de dor regional do tipo I (SCDR I) geralmente possui tratamento multidisciplinar, porém há uma lacuna na literatura referente ao tratamento fisioterapêutico e a conduta a ser utilizada. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi descrever os resultados obtidos com o tratamento fisioterapêutico isoladamente em uma paciente.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 48 anos, diagnosticada com SCDR I, após fratura do quinto metatarso devido a uma entorse de tornozelo, permanecendo com tala suropodália por 12 semanas. Submeteu-se a tratamento fisioterapêutico com mobilização articular, fortalecimento muscular, treino de carga e de controle neuromuscular. Após 13 sessões, ocorreu melhora da maioria dos sinais e sintomas iniciais.

**CONCLUSÃO:** O tratamento fisioterapêutico isoladamente pode proporcionar melhora dos sinais e sintomas da SCDR I, porém, há a necessidade de estudos clínicos aleatórios para obter resultados mais eficazes.

**Descritores:** Fisioterapia, Manifestações neuromusculares, Modalidades de fisioterapia, Reabilitação, Suporte de carga.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJETIVES:** The complex regional pain syndrome type I (CRPS I) has generally multidisciplinary treatment; however there is a gap in the literature related to phy-

siotherapy and the approach used. Therefore, the objective is to describe the results obtained with physical therapy treatment alone in one patient.

**CASE REPORT:** Female patient, 48 years, diagnosed with CRPS I after fracture of the fifth metatarsal because of an ankle sprain, staying with short leg splint for 12 weeks. The same was referred to physical therapy, which used joint mobilization, muscle strengthening, weight-bearing and neuromuscular control. After 13 sessions, there was improvement in most of the initial signs and symptoms.

**CONCLUSION:** The physical therapy alone can provide improvement of the signs and symptoms of CRPS I, however, there is a need for randomized clinical trials to obtain more effective results.

**Keywords:** Neuromuscular manifestations, Physical therapy modalities, Physical therapy, Rehabilitation, Weight-bearing.

### INTRODUÇÃO

A síndrome complexa de dor regional do tipo I (SCDR I) é definida como uma situação algica associada à distúrbios neurovegetativos, sensitivos e motores que se instala em consequência de afecções do organismo, sem lesão nervosa, possuindo predomínio distal com duração, magnitude e intensidade dolorosa desproporcional<sup>1,2</sup>. Outras nomenclaturas, como distrofia simpática reflexa, já foram utilizadas para descrever essa síndrome<sup>1,3</sup> que continua com definição, natureza e tratamento incertos<sup>4</sup>.

A fisiopatologia dessa doença ainda permanece inconclusiva. Sabe-se que há uma resposta inflamatória excessiva, acúmulo de macromoléculas e aumento da perfusão vascular local, porém, com nutrição tecidual insuficiente. Muito se encontra sobre a tentativa de explicar essa condição por alterações do sistema nervoso autônomo simpático, sendo esta hipótese muito questionável. Sabe-se que a instabilidade, tensão emocional, depressão e ansiedade são fatores que possuem relação com o desenvolvimento e evolução da SCDR I<sup>1,3,5,6</sup>.

O trauma é a etiologia mais encontrada<sup>1-4,6,7</sup>, envolvendo entorses, fraturas, luxações, lacerações, contusões e distensões, além de imobilização prolongada, gesso apertado e traumas cirúrgicos<sup>1,6</sup>.

A SCDR I possui considerável variação entre os sinais e sintomas, sendo os mais descritos: dor espontânea ou contínua em queimação, latejamento, esmagamento, punhalada, choque ou torção; alodínia; hiperpatia; hiperalgesia; edema regional; hiperestesia; sudorese e temperatura local aumentada; alterações da pele (brilhosa e eritematosa); osteopenia e déficit motor<sup>1-4,7</sup>.

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

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

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

Apresentado em 15 de julho de 2010

Aceito para publicação em 16 de setembro 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

Não há testes ou critérios específicos padronizados para o seu diagnóstico<sup>4,6</sup>. Sabe-se que na maioria das vezes ocorre depois de uma situação de ansiedade, acompanhada por insignificante entorse articular ou trauma, que proporciona aspecto clínico de duração mais prolongada do que deveria. Comumente os sinais e sintomas são ignorados, causando retardo no diagnóstico final e no início precoce do tratamento, proporcionando pior resultado<sup>3,7</sup>.

Essa doença já foi classificada de diferentes formas, atualmente divide-se em três estágios: aguda, ocorre nos primeiros dias após a lesão até três meses; distrófica, de três a seis meses depois do seu início; atrófica, de seis meses até aproximadamente um ano a partir do evento causal<sup>1-3,7</sup>. Há predomínio de ocorrência no gênero feminino, a partir da quarta década de vida, em apenas um membro, sendo que 57% desenvolvem-se no primeiro mês após a apresentação da lesão<sup>1,6</sup>. Amatuzzi<sup>1</sup> relata ser mais comum nos membros superiores, porém Choi e col.<sup>6</sup> descreveram maior incidência nos membros inferiores.

O tratamento mais utilizado é o bloqueio do sistema nervoso neurovegetativo simpático<sup>1-3,6</sup>, que apesar de ter sido descrito como benéfico, sofre críticas, como as de Schott<sup>4</sup>, que ressalta que os resultados não são melhores do que o efeito placebo. Além disso, indica-se o tratamento farmacológico, bloqueios anestésicos, terapia psíquica e comportamental, programa de educação cognitivo-comportamental em dor crônica, neurocirúrgico funcional, neurólise e descompressão<sup>1,7</sup>. Amatuzzi<sup>1</sup> relata a importância do tratamento multidisciplinar, contudo, especificamente sobre o tratamento fisioterapêutico há uma lacuna na literatura. Quando o tratamento fisioterapêutico é mencionado está associado à outra forma de tratamento, apenas os objetivos são expostos e não se demonstra claramente a conduta adotada<sup>3,7</sup>.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi analisar os resultados obtidos com o tratamento fisioterapêutico unicamente, em paciente com SCDR I no estágio agudo.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 48 anos, sofreu uma entorse de tornozelo esquerdo, em que se constatou fratura da base do quinto metatarso. Utilizou tala suropodálica por 12 semanas, depois de diagnosticada com “distrofia simpática reflexa” (SCDR I), foi encaminhada ao setor de reabilitação da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (Figura 1).

Iniciou tratamento fisioterapêutico 12 semanas após a entorse de tornozelo esquerdo, referindo dor espontânea de grau 8 na escala analógica visual (EAV) que melhorava com repouso, dor em queimação, punhalada, pulsação, alodínia, hiperpatia, e hiperestesia. A paciente também relatou sensação de “torção” (instabilidade) e perda de “equilíbrio”. Notou-se também a pele fina, eritematosa e com aumento de temperatura comparado ao membro contralateral, com força normal da musculatura do tornozelo. A mensuração de edema foi de 58,8 cm de acordo com os parâmetros de Andrews, Harrelson e Willk<sup>8</sup>, a amplitude de movimento estava comprometida apenas nas falanges, marcha com pequena claudicação (diminuição da fase de apoio médio no membro inferior esquerdo e da fase de balanço com o membro inferior direito), porém, sem uso de aditamentos. A paciente relatou intenso período de estresse familiar por 16 semanas, com a entorse

ocorrendo na metade desse período (8 semanas). Com o surgimento da SCDR I a mesma notou impaciência (principalmente com familiares), intolerância, mau humor, irritação em locais de grande concentração de pessoas, maior sonolência e diminuição de seu apetite. Para analisar qualquer alteração óssea, imagens radiológicas foram realizadas desde o dia da fratura até o dia da reavaliação da paciente, somando um total de 22.

A paciente realizou oito semanas de tratamento, com aproximadamente 40 minutos cada sessão, totalizando 13 sessões de fisioterapia, com sua reavaliação na última sessão. Nos primeiros 10 minutos de sessão o enfoque era para o fortalecimento muscular, com o objetivo de minimizar as alterações tróficas, sendo os outros 30 minutos com exercícios de treino de carga no membro (cadeia cinemática fechada) e controle neuromuscular (Tabela 1). A dificuldade dos exercícios evoluiu gradualmente de acordo com a tolerância da paciente, permitia-se dor entre zero e três na EAV, durante o exercício.

Para diminuir a dor, solicitou-se o uso da crioterapia domiciliar por 15 a 20 minutos associada à elevação do membro, movimentos ativos suaves de tornozelo e a realizar a dessensibilização do membro. A avaliação, reavaliação e a execução das condutas de tratamento foram realizadas pelo mesmo fisioterapeuta.

Para avaliar os efeitos do tratamento fisioterapêutico na SCDR I, solicitou-se não ministrar nenhuma outra forma de tratamento medicamentoso ou de qualquer outra natureza, apenas acompanhamento médico da fratura e das condições da SCDR I.

Na consulta após 12 semanas a entorse de tornozelo confirmou-se a consolidação da fratura. Ao longo do tratamento e na reavaliação, foram relatadas e observadas as seguintes melhoras: dor de grau 4 (EAV); diminuição de alodínia, hiperpatia, hiperalgesia, hiperestesia, da sensação de queimor, punhalada e pulsação; melhora do aspecto da pele e da temperatura; melhora da estabilidade e controle neuromuscular do membro inferior esquerdo.

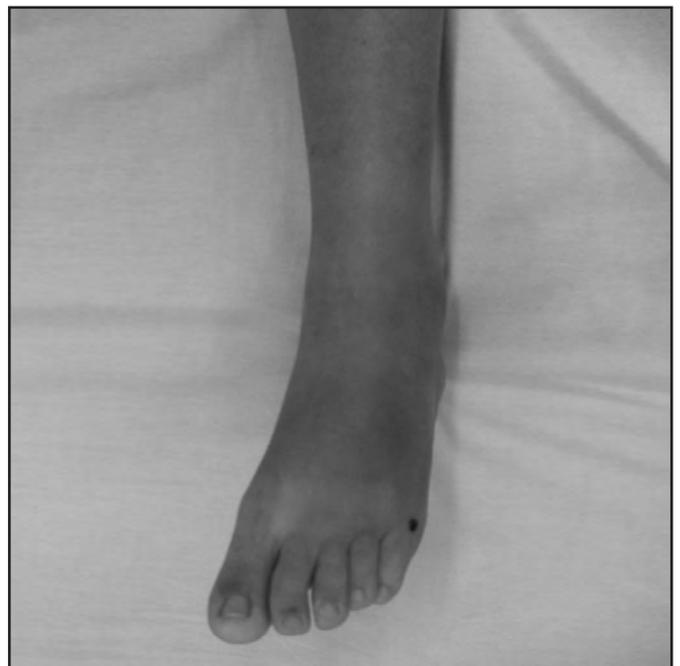


Figura 1 – Aspecto pré-tratamento fisioterápico

Tabela 1 – Protocolo fisioterapêutico utilizado na paciente com SCDR tipo I

| Sessões | Mobilização Articular   | Fortalecimento Muscular   |
|---------|---|---|
| 1 a 5   | Metatarsal, metatarso-falangiana e interfalangiana graus II e III | Dorsiflexores e pronadores-concêntrico com faixa elástica   |
| 6 a 10  | Metatarsal graus II e III   | Dorsiflexores, pronadores e inversores-excêntrico resistência manual<br>Quadríceps, glúteo médio, glúteo máximo-concêntrico e excêntrico em CCF |
| 11 a 13 | ---   | Quadríceps, glúteo médio e glúteo máximo-concêntrico e excêntrico em CCF  |

Tabela 2 – Sinais e sintomas pré e pós-tratamento fisioterapêutico

| Achados Clínicos        | Início                               | Final        |
|-------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Escala analógica visual | 8                                    | 4            |
| Pele                    | Fina/eritematosa/temperatura elevada | Normalização |
| Edema                   | 58,8 cm                              | 51 cm        |
| Queimação               | Presente                             | Diminuição   |
| Alodínea                | Presente                             | Diminuição   |
| Marcha                  | Claudicação mínima                   | Normalização |

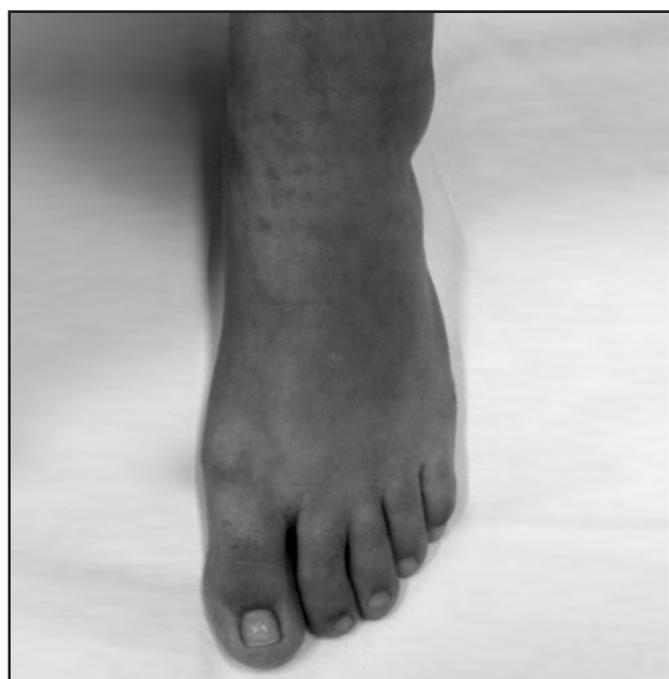


Figura 2 – Aspecto pós-tratamento fisioterápico

Ocorreu redução do edema em 7,8 cm, melhorando a movimentação das falanges e da marcha (normalização da fase de apoio médio com o membro inferior esquerdo e da fase de balanço com o membro inferior direito). A paciente relatou melhora do humor e da autoconfiança frente à evolução da afecção (Tabela 2). Dos quesitos analisados, os que apresentaram importante melhora foram: (1) coloração da pele; (2) diminuição do edema; (3) melhora no controle neuromuscular (Figura 2).

O acompanhamento radiológico não demonstrou sinais de osteopenia e/ou osteoporose como citado pela literatura<sup>1,3,4</sup>. Apesar de não ter sido explorado a condição clínica notada pelo médico, o mesmo registrou melhora dos sinais e sintomas da SCDR I seis semanas após o início do tratamento fisioterapêutico.

## DISCUSSÃO

Como não há padronização de testes e métodos específicos para a avaliação na reabilitação para a SCDR I, a análise dos resultados obtidos com o tratamento torna-se qualitativa e subjetiva. Os relatos da paciente e a avaliação do fisioterapeuta foram levados em consideração, mostrando que o tratamento foi satisfatório, já que Amatuzzi<sup>1</sup> ressalta a progressão e agravamento do quadro clínico quando o tratamento não é adequado. Dommerholt<sup>5</sup> cita tratamentos que não geraram melhora em indivíduos com SCDR, sendo que 38% dos pacientes continuaram com disfunção persistente. Entretanto, o mesmo autor notifica que 80% dos pacientes atingem a funcionalidade desejada entre três a 36 sessões. Portanto, 13 sessões estão de acordo com o intervalo para melhora do aspecto clínico da paciente.

O êxito do tratamento utilizado pode estar relacionado ao seu início precoce<sup>1,3</sup>. Todas as condutas adotadas foram baseadas na literatura, considerando o mecanismo de lesão (entorse) e a tentativa de minimizar a sintomatologia e a evolução da SCDR I para seu próximo estágio (distrófico).

A mobilização articular é responsável por trazer alívio da dor, ajudar na diminuição do edema, recuperação da artrocinemática e função da região onde a mesma é aplicada<sup>9</sup>.

Apesar de não ter sido constatado fraqueza da musculatura periarticular, há a descrição de déficit de 12% dos eversores após entorse de tornozelo, além disso, a força excêntrica dos inversores é ressaltada como principal fator para evitar instabilidade crônica e prevenir novas entorses. Considerando o mecanismo de lesão em flexão plantar e inversão, o fortalecimento dos dorsiflexores e eversores proporcionaria maior resistência a esse mecanismo, retornando o pé para a posição neutra, atuando preventivamente<sup>10</sup>. Atualmente, os exercícios para tentar evitar novas entorses de tornozelo têm sido descritos como fator importante, visto que sua recorrência pode atingir valores maiores que 70%<sup>11</sup>.

Outro motivo para a realização do fortalecimento da musculatura periarticular é a tentativa de evitar a evolução da afecção para as alterações tróficas descritas na segunda fase da SCDR I<sup>1,2</sup>, principalmente a ocorrência posteriormente de “atrofia muscular”

descrita por Nishida e col.<sup>2</sup>. A escolha pela ênfase nos exercícios excêntricos deve-se ao fato de proporcionar de duas a três vezes maiores sobrecarga no músculo do que durante a contração isométrica ou concêntrica, além de gerar maior ganho de força<sup>12</sup>. Essa maior sobrecarga relaciona-se com os melhores resultados descritos por Choi e col.<sup>6</sup> que defendem o tratamento “agressivo” para evitar o aumento da dor crônica.

A realização de atividades para melhorar o controle neuromuscular (treino proprioceptivo) foi escolhida, em virtude de déficit sensitivo motor ter sido descrito mesmo após uma única entorse de tornozelo, por proporcionar redução da recorrência de entorses e devido ao fato de poder ajudar a aliviar os sintomas<sup>11</sup>. O sistema supressor de dor é ativado com o aumento progressivo das aferências sensoriais discriminativas<sup>1</sup>. A utilização do *Star Excursion Balance Test* (SEBT) foi à atividade de maior dificuldade empregada à paciente, esse teste recruta controle neuromuscular em inversão e eversão do tornozelo em apoio unipodal, sendo esta forma de sustentação de carga descrita como a importante nesse tipo de treino<sup>11,13</sup>.

O fortalecimento de quadríceps e glúteos (membro inferior esquerdo) foi proposto depois de a paciente ter apresentado fasciculações, nestes grupos musculares, ao ser solicitado apoio unipodal. Isso interferia nas atividades, o que posteriormente melhorou com os exercícios de fortalecimento propostos. Foi utilizada angulação de proteção para a articulação femoro-patelar em cadeia cinemática fechada (0–50°) como descrita por Andrews, Harrelson e Wilk<sup>8</sup> e exercícios excêntricos por serem vantajosos sobre as outras formas de contração muscular<sup>12</sup>.

Na SCDR I o paciente com a extremidade dolorosa utiliza menos o membro e evita o seu contato, aumentando ainda mais a sensibilidade local. Portanto, a descarga de peso no membro foi realizada após dessensibilização da região e de forma progressiva assim como indicado na literatura<sup>3,5,7</sup>. A dessensibilização do membro era feita diariamente como proposta, contribuindo portanto, para diminuição da hiperestesia, hiperpatia e alodínia, possibilitando a cinesioterapia. Diariamente a paciente fez uso da crioterapia como lhe foi solicitado, o que contribuiu para a analgesia e diminuição do edema<sup>1</sup>.

A redução de 50% da dor na EAV (oito para quatro) está em concordância com outros autores<sup>1,7</sup>.

A ausência de alterações radiográficas coloca a paciente dentro da incidência de 30% das pessoas com SCDR I que não apresentam essa condição, sendo que a osteopenia não é um pré-requisito para o diagnóstico dessa afecção<sup>3</sup>.

Acredita-se que a melhora no aspecto psicológico da paciente esteja relacionada com a evolução do tratamento e com o bom relacionamento entre paciente-fisioterapeuta, já que a mesma não participou de outras formas de tratamento. Dommerholt<sup>5</sup> ressalta a importância da relação terapeuta-paciente para qualquer intervenção relacionada à SCDR.

Ao comparar formas de tratamento para SCDR I, Choi e col.<sup>6</sup> descreveram os piores resultados com a fisioterapia, porém a con-

duita adotada não foi exposta. Entretanto, o tratamento fisioterapêutico aqui apresentado, mostrou-se eficaz, contradizendo os achados desses autores. Contudo, precisa-se de estudos clínicos randomizados, cegos, para que um protocolo possa ser estabelecido<sup>5</sup>. Por enquanto, o melhor tratamento parece ser prevenir o desenvolvimento da SCDR I<sup>3,4</sup>.

Os resultados obtidos no presente estudo, apesar de ser a reabilitação de apenas um indivíduo, sugerem que o tratamento fisioterapêutico unicamente pode contribuir para a melhora dessa afecção. Logo, a associação da fisioterapia a outras formas de tratamento poderia proporcionar benefícios ainda maiores. Porém, é importante que a conduta seguida pelo fisioterapeuta seja minuciosamente descrita para que o trabalho possa ser reproduzido e então serem realizadas comparações entre os tratamentos aplicados, chegando-se a um protocolo baseado em evidências científicas que resultem em uma reabilitação mais rápida e eficiente.

## REFERÊNCIAS

1. Amatuzzi MM. Joelho: articulação central dos membros inferiores. São Paulo: Roca; 2004. p. 663-85.
2. Nishida Y, Saito Y, Yokota T, et al. Skeletal muscle MRI in complex regional pain syndrome. *Inter Med* 2009;48(4):209-12.
3. Calhoun JH, Laughlin RT. Fractures of the foot and ankle: diagnosis and treatment of injury and disease. Florida: Taylor & Francis Group; 2005. p. 371-9.
4. Schott GD. Reflex sympathetic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(3):291-5.
5. Dommerholt J. Complex regional pain syndrome – 2: physical therapy management. *J Bodyw Mov Ther* 2004;8(1):241-8.
6. Choi YS, Lee MG, Lee HM, et al. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 150 Korean patients. *J Korean Sci* 2008;23(5):772-5.
7. Menck JY, Requejo SM, Kulig K. Thoracic spine dysfunction in upper extremity complex regional pain syndrome type I. *J Orthop Sports Phys Ther* 2000;30(7):401-9.
8. Andrews JR, Harrelson GL, Wilk KE. Reabilitação física do atleta. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 349-456.
9. Resende MA, Venturini C, Penido MM, et al. Estudo da confiabilidade da força aplicada durante a mobilização articular ântero-posterior do tornozelo. *Rev Bras Fisioter* 2006;10(2):194-204.
10. Munn J, Beard DJ, Refshauge KM, et al. Eccentric muscle strength in functional ankle instability. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(2):245-50.
11. Han K, Richard MD, Fellingham GW. Effects of a 4-week exercise program on balance using elastic tubing as a perturbation force for individuals with a history of ankle sprains. *J Orthop Sports Phys Ther* 2009;39(4):246-55.
12. 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.
13. Aminaka N, Gribble PA. Patellar taping, patellofemoral pain syndrome, lower extremity kinematics, and dynamic postural control. *J Athl Train* 2008;43(1):21-8.

# Embolização arterial recorrente: aorta torácica, fonte embolígena pouco frequente. Relato de caso\*

## *Recurrent arterial embolization: thoracic aortic, embolic source less frequent. Case report*

Nayara Fraccari Pires<sup>1</sup>, Maria Cristina Furian Ferreira<sup>2</sup>

\*Recebido da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas). Campinas, SP

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O tromboembolismo ainda hoje é um desafio médico, sendo muitas vezes de difícil diagnóstico e tratamento. Além disso, a trombose sobre placa ateromatosa em aorta torácica é uma condição incomum, porém com complicações graves. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de embolização arterial recorrente de fonte embolígena de localização menos frequente, com atualização da literatura.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 56 anos, com histórico de oclusão arterial aguda no membro superior esquerdo, em duas ocasiões distintas, submetida à embolectomia, com melhora clínica. Durante o segundo episódio, evoluiu com isquemia cerebral e óbito. Nos antecedentes, era portadora de hipotireoidismo e desenvolveu diabetes *mellitus*, quadro que surgiu clinicamente um ano antes do óbito.

**CONCLUSÃO:** A incidência de trombose da aorta torácica é muito baixa e o diagnóstico clínico está relacionado com eventos embólicos. Na investigação de quadros de embolia arterial, na maioria das vezes o coração é o órgão investigado ou os vasos periféricos. No caso desta paciente, o aspecto extremamente incomum foi a localização peculiar da lesão - óstio da artéria subclávia esquerda - que somente poderia ser avaliada com acurácia por angiografia ou ecocardiograma transesofágico.

**Descritores:** Aorta torácica, Ecocardiograma transesofágico, Embolização, Trombose.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Thromboembolism is still a medical challenge, and diagnosis and treatment are often difficult to proceed. In addition, thrombosis on atheromatous plaque in the thoracic aorta is uncommon but with serious complications. The aim of this study was to report a case of arterial embolization recurrent from uncommon embolic source location, with an update of literature.

**CASE REPORT:** Female patient, 56 years of age, with history of acute arterial occlusion of the left arm on two separate occasions, underwent embolectomy, presenting clinical improvement. During the second episode, the patient developed cerebral ischemia and death. Prior to this, the patient presented hypothyroidism and diabetes mellitus, clinical picture that emerged a year before death.

**CONCLUSION:** The incidence of thrombosis of the thoracic aorta is very low and the clinical diagnosis is related to embolic events. In the research frame of arterial embolism, in most cases the heart is the main organ investigated or peripheral vessels. For this patient, the most unusual aspect was the peculiar location of the lesion - the ostium of the left subclavian artery - could only be accurately assessed by angiography or transesophageal echocardiography.

**Keywords:** Embolization, Thoracic aorta, Thrombosis, Transesophageal echocardiographic.

### INTRODUÇÃO

O tromboembolismo ainda hoje é um desafio médico. Quando se trata de tromboembolismo arterial, a fonte embolígena mais frequente é o coração, com mais de 80% dos casos<sup>1,2</sup>, seguida por lesões vasculares segmentares associadas à aterosclerose ou a vasculites. A trombose sobre placa ateromatosa em aorta torácica é uma condição incomum, porém com complicações graves, particularmente devido à possibilidade de episódios recorrentes de embolização de origem extracardíaca, como o caso do sistema nervoso central (SNC). Essas complicações conferem alta morbidade na sequência do evento agudo. Alguns estudos que utilizam ecocardiograma transesofágico relatam que graves lesões ateroscleróticas são frequentemente observadas em arco aórtico de pacientes com infarto cerebral de causa não identificada<sup>3</sup>. Além disso, a maioria desses pacientes pode ter como fonte embolígena desse quadro de infarto, alguma cardiopatia ou doença oclusiva

1. Graduanda de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas). Campinas, SP, Brasil

2. Professora Assistente da Pontifícia Universidade Católica de Campinas na Disciplina de Anatomia Patológica; Médica Assistente do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital e Maternidade Celso Pierro; Coordenadora do PATHOS - Grupo de Estudo em Patologia Aplicada da PUC-Campinas. Campinas, SP, Brasil

Apresentado em 06 de abril de 2010

Aceito para publicação em 02 de agosto de 2010

Endereço para correspondência:

Nayara Fraccari Pires

Rua Tuim, 371/102 - Moema

04514-100 São Paulo, SP

Fones: (11) 5051-3763 / (11) 7118-9313 / (19) 8140-1655

E-mail: nayarafraccari@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

em suas artérias cerebrais<sup>3</sup>.

O tromboembolismo ainda hoje é um desafio médico, sendo muitas vezes de difícil diagnóstico e tratamento. Além disso, a trombose sobre placa aterosclerótica em aorta torácica é uma condição incomum, porém com complicações graves.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de embolização arterial recorrente de fonte embolígena de localização menos frequente, com atualização da literatura.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 56 anos, com histórico de oclusão arterial aguda do membro superior esquerdo (MSE), em duas ocasiões distintas, sendo submetida à embolectomia. Nos antecedentes, era portadora de hipotireoidismo, fez uso de anticoncepcional oral por 15 anos e desenvolveu clinicamente diabetes *mellitus* um ano antes do óbito. Em relação aos antecedentes familiares, possuía um irmão com trombose cervical. Após a sua primeira intervenção cirúrgica, persistiu com dor na mão esquerda (sequela de Volkmann) e seus exames complementares de maior relevância eram: CK: 6591U/L e K<sup>+</sup>: 2,8 mEq/L. Recebeu alta com a prescrição de Marevan. Após sete anos, foi internada por apresentar abscesso perianal, correspondendo à síndrome de Fournier evoluindo bem com a terapêutica instituída. Nesta ocasião, foi iniciado hipoglicemiante oral, com considerável melhora clínica. No episódio que culminou com o óbito apresentou oclu-



Figura 1 – Aorta - lesões ateroscleróticas e trombo próximo ao ostio da artéria subclávia esquerda



Figura 2 – Sistema nervoso central - artéria basilar ocluída por êmbolo.

são arterial aguda em MSE, sendo submetida à embolectomia. No pós-operatório, a paciente passou a apresentar diminuição da força muscular deste membro e desvio da rima labial para a direita. Orientada, apresentava hemiplegia completa proporcionada à esquerda e reflexos diminuídos deste mesmo lado (Glasgow 7). Ao estudo necroscópico observou-se aorta com aterosclerose leve, predominando na região da crossa e na porção abdominal, contendo poucas placas e com extensa trombose a 2 cm da valva aórtica e próxima ao ostio da artéria subclávia esquerda (Figura 1). No SNC observou-se infarto anêmico recente envolvendo a região de irrigação da artéria cerebral média e também a de irrigação do sistema vértebro-basilar, este totalmente ocluído por êmbolo (Figura 2).

## DISCUSSÃO

A incidência de trombose da aorta torácica em pacientes que apresentam embolização está estimada entre 0,8% e 9%, entretanto múltiplos trombos desta mesma localização são raramente descritos<sup>4</sup>. Menos de 130 casos foram relatados até o presente momento<sup>1</sup>. Além disso, inúmeras publicações indicam uma significativa correlação entre a doença aterosclerótica de aorta torácica e os episódios embólicos. O diagnóstico clínico está relacionado com os eventos embólicos e, no geral, com complicações graves como as que acometem o SNC que aumentam muito a morbidade dos pacientes durante o episódio agudo.

Na investigação de quadros de embolia arterial, na maioria das vezes o coração é o órgão investigado ou os vasos periféricos<sup>1</sup>. No caso desta paciente a localização peculiar da lesão – ostio da artéria subclávia esquerda – somente poderia ser avaliada com acurácia por angiografia ou ecocardiograma transesofágico<sup>4,5</sup>. Este exame foi considerado como de maior sensibilidade em relação à tomografia computadorizada (TC) para a detecção de trombose aórtica<sup>6</sup>. Além disso, ele permite a avaliação da mobilidade, tamanho e inserção do trombo, o que fornece importante informação sobre o risco de embolização<sup>7,8</sup>. Já a TC permite a confirmação do diagnóstico e a mensuração da extensão trombótica. Outros casos de trombose que também cursem com localização incomum

podem ser diagnosticados da mesma forma. A investigação apropriada auxilia no diagnóstico de certeza assim como na escolha da terapêutica mais adequada.

## REFERÊNCIAS

1. Zhang WW, Abou-Zamzam AM, Hashisho M, et al. Staged endovascular stent grafts for concurrent mobile/ulcerated thrombi of thoracic and abdominal aorta causing recurrent spontaneous distal embolization. *J Vasc Surg* 2008;47(1):193-6.
2. Reber PU, Patel AG, Stauffer E, et al. Mural aortic thrombi: An important cause of peripheral embolization. *J Vasc Surg* 1999;30(6):1084-9.
3. Fujimoto S, Yasaka M, Otsubo R, et al. Aortic arch atherosclerotic lesions and the recurrence of ischemic stroke. *Stroke* 2004;35(6):1426-9.
4. Durdil V, Fiedler J, Alan D, et al. Multiple mobile aortic thrombosis treated by thrombolysis. A case report. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24(3):315-6.
5. Tugcu A, Yildirimturk O, Rizaoglu E, et al. Transesophageal echocardiographic assessment of a floating thrombus located in the ascending aorta. *Echocardiography* 2007;24(10):1090-2.
6. Dávila-Román VG, Westerhausen D, Hopkins WE, et al. Transesophageal echocardiography in the detection of cardiovascular sources of peripheral vascular embolism. *Ann Vasc Surg* 1995;9(3):252-60.
7. Lozano P, Gomez FT, Julia J, et al. Recurrent embolism caused by floating thrombus in the thoracic aorta. *Ann Vasc Surg* 1998;12(6):609-11.
8. Fueglistaler P, Wolff T, Guerke L, et al. Endovascular stent grafts for symptomatic mobile thrombus of the thoracic aorta. *J Vasc Surg* 2005;42(4):781-3.

# Espondilodiscite e endocardite bacteriana. Relato de caso\*

## *Spondylodiscitis and bacterial endocarditis. Case report*

Ana Cristina Schmidt Dorneles<sup>1</sup>, Marina Ractz Bueno<sup>1</sup>, Tanise Librelotto Ferraz<sup>1</sup>, Mariana Kunrath Tocchetto<sup>1</sup>, Andressa Vargas Martins<sup>2</sup>, Manoela Reimann Agne<sup>3</sup>, Alexandre Hoppe<sup>4</sup>, James Fracasso<sup>5</sup>, Robert Wagner<sup>6</sup>, Marcelo Carneiro<sup>7</sup>

\*Recebido do Hospital Santa Cruz da Universidade Santa Cruz (UNISC). Santa Cruz do Sul, RS.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A espondilodiscite é uma entidade clínica de difícil diagnóstico devido à clínica inespecífica e sinais radiológicos tardios. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de espondilodiscite secundária à endocardite bacteriana por *Staphylococcus aureus*, adquirido na comunidade.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 79 anos, branca, casada, procedente de Santa Cruz do Sul, RS, em tratamento regular de diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica. Iniciou com piora de dor lombar crônica e dificuldade para deambular. Os exames de imagem demonstravam lesão lítica de vértebras lombares que após investigação foi definida como espondilodiscite decorrente de endocardite bacteriana.

**CONCLUSÃO:** A endocardite infecciosa, em consequência da gravidade, deverá fazer parte do diagnóstico diferencial de doenças causadas por provável disseminação hematogênica, especialmente, em pacientes que apresentam condições que aumentam o risco de endocardite, como prolapso de valva mitral, doença valvar degenerativa e uso de fármacos por via venosa.

**Descritores:** Endocardite, Espondilodiscite, Lombalgia, *Staphylococcus aureus*.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Spondylodiscitis is a clinical entity difficult to diagnose because of nonspecific clinical and radiologic signs late. The aim was to report a case of spondylodiscitis secondary to bacterial endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*, community-acquired.

**CASE REPORT:** Female patient, 79 years old, white, married, resident of Santa Cruz do Sul, RS, regular treatment of type 2 *diabetes mellitus* and hypertension. Began with worsening of chronic back pain and difficulty in walking. Imaging tests showed osteolytic lesion of the lumbar vertebrae that after investigation it was defined to be due to complication of bacterial endocarditis.

**CONCLUSION:** Infective endocarditis should be part of the differential diagnosis of disease caused by probable hematogenous dissemination, especially in patients who have conditions increase the risk of endocarditis, such as mitral valve prolapsed, valve heart disease degenerative and intravenous drug use.

**Keywords:** Endocarditis, Low back pain, Spondylodiscitis, *Staphylococcus aureus*

### INTRODUÇÃO

A endocardite bacteriana é uma infecção na superfície endocárdica, que pode apresentar como complicação a espondilodiscite. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado reduzem as complicações decorrentes. Deste modo, nos pacientes com sinais e sintomas de discite, a investigação de comprometimento valvar cardíaco é relevante.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de espondilodiscite secundária à endocardite bacteriana por *Staphylococcus aureus*, adquirido na comunidade.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 79 anos, branca, com índice de massa corpórea (IMC) = 46, com história de dor lombar há vários meses, com piora após queda da cama há um mês, associada à dificuldade para deambulação. Era portadora de diabetes *mellitus* tipo 2, osteoporose e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Ao exame apresentava-se lúcida e orientada, com mucosas descoradas e sem febre; ausculta pulmonar com murmúrio pulmonar preservado; ausculta cardíaca com ritmo regular, dois tempos, sopro sistólico em foco mitral (2+/4+), frequência cardíaca de 75 bpm e pressão arterial de 120/80 mmHg. Abdômen globoso, depressível, indolor, sem

1. Graduanda (5º Ano) de Medicina da Universidade Santa Cruz (UNISC). Liga Acadêmica de Clínica Médica. Santa Cruz do Sul, RS, Brasil
2. Graduanda (4º Ano) de Medicina da Universidade Santa Cruz (UNISC). Liga Acadêmica de Clínica Médica. Santa Cruz do Sul, RS, Brasil
3. Graduanda (3º Ano) de Medicina da Universidade Santa Cruz (UNISC). Liga Acadêmica de Clínica Médica. Santa Cruz do Sul, RS, Brasil
4. Professor Auxiliar de Radiologia do Hospital Santa Cruz da Universidade Santa Cruz (UNISC). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil
5. Professor Auxiliar de Cardiologia e Preceptor da Residência em Clínica Médica do Hospital Santa Cruz da Universidade Santa Cruz (UNISC). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil
6. Ortopedista do Hospital Santa Cruz da Universidade Santa Cruz (UNISC). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil
7. Professor Assistente de Infectologia e Preceptor da Residência em Clínica Médica do Hospital Santa Cruz da Universidade Santa Cruz (UNISC). Tutor da Liga Acadêmica de Clínica Médica. Santa Cruz do Sul, RS, Brasil

Apresentado em 22 de abril de 2010

Aceito para publicação em 30 de setembro de 2010

Endereço para correspondência:

Prof. Marcelo Carneiro

Rua Thomaz Flores, 887/301 – Centro

96810-090 Santa Cruz do Sul, RS.

Fone/Fax: (51) 3715-2965

E-mail: carneiromarcelo@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

visceromegalias. A palpação de dorso demonstrava defesa e com dor em região lombossacral. Apresentava edema nos membros inferiores (4+/4+). Nos exames laboratoriais apresentava leucocitose, anemia, trombocitopenia e marcador de atividade inflamatória alta (Tabela 1). A radiografia de coluna dorsal evidenciou osteopenia e fratura por insuficiência do corpo vertebral de L3, comprometendo o plano superior, com redução da altura do corpo vertebral além de discopatia degenerativa de L5 e S1 (com redução do diâmetro do canal vertebral lombar inferior) compatível com espondilodiscite (Figura 1). A ressonância nuclear magnética (RNM) confirmou o achado e evidenciou degeneração dos discos intervertebrais adjacentes, além de importante edema de tecidos moles e coleções nos músculos psoas (Figuras 2 e 3). Foi realizada punção óssea, com avaliações histopatológicas e microbiológicas. Iniciou-se uma investigação complementar para doenças sistêmicas que disseminam êmbolos. Foi diagnosticada endocardite bacteriana, por meio de ecocardiograma transtorácico, no qual foi visualizada vegetação móvel, filamentar, de 10 mm, na valva mitral. Desse modo, obtiveram-se os critérios maiores de Duke<sup>1</sup> (vegetação ativa e hemocultura positiva para *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina). Foi iniciado antibioticoterapia

com oxacilina 2 g a cada 4 horas, com duração prevista de tratamento de 6 semanas<sup>3</sup>. Na segunda semana de tratamento, o segundo ecocardiograma transtorácico visualizou a vegetação em valva mitral com 3 mm. Após 64 dias de internação hospitalar, obteve alta para continuar com antibioticoterapia domiciliar, por via oral, por 6 meses para o tratamento da infecção óssea.

Tabela 1 – Exames complementares iniciais

|                   |                           |
|-------------------|---------------------------|
| Leucócitos        | 23.800/mm <sup>3</sup>    |
| Bastonetes        | 1.666/mm <sup>3</sup>     |
| Segmentados       | 20.468/mm <sup>3</sup>    |
| Linfócitos        | 1.428/mm <sup>3</sup>     |
| Eritrócitos       | 3.390.000/mm <sup>3</sup> |
| Hemoglobina       | 9 g/dL                    |
| Hematócrito       | 27,7%                     |
| Plaquetas         | 450.000/mm <sup>3</sup>   |
| Hemossedimentação | 98 mm/1 hora              |



Figura 2 – Edema de partes moles adjacentes ao corpo de L3.



Figura 1 – Radiografia de coluna lombar com diminuição difusa da densidade óssea com fratura/colapso de L3 e diminuição da altura do corpo vertebral. Sinais de espondilólise de L3 com retrolistese de L4 sobre L3. Sinais degenerativos com osteófitos e sindesmófitos anteriores.



Figura 3 – Imagens sagitais da ressonância magnética da coluna lombar com sinal hiperintenso em L3 e degeneração dos discos intervertebrais adjacentes.

## DISCUSSÃO

A espondilodiscite séptica consiste numa infecção bacteriana do espaço intervertebral. É causada por disseminação bacteriana por via hematogênica, com morbimortalidade elevada, diagnóstico tardio e associação à comorbidades (imunodepressão, diabetes *mellitus* e alcoolismo). Geralmente, é uma infecção monobacteriana, sendo o *Staphylococcus aureus* o micro-organismo mais prevalente<sup>2</sup>. Os antecedentes de infecções são obtidos na maioria dos casos, sendo a endocardite o possível foco de disseminação

bacteriana com relatos de incidência de 10% a 15%, quando se trata de etiologia estreptocócica<sup>3-5</sup>. As espondilodiscites hematogênicas podem ocorrer entre 1:100.000 e 1:25.000 da população adulta (4% a 16% de todas as infecções ósseas de origem hematogênica), com predominância no sexo masculino, em adultos com mais de 50 anos (41% a 75%) e, preferencialmente, na coluna lombar<sup>6-8</sup>.

Dentre os parâmetros laboratoriais, a hemossedimentação é útil no diagnóstico das espondilodiscites sépticas, devendo ser interpretada conjuntamente com o quadro clínico e alterações neuro-radiológicas. A diminuição do espaço discal é característica e pode ser observada em radiografias simples entre duas e quatro semanas após o início dos sintomas<sup>6</sup>. Pode ser visualizada na radiografia, uma esclerose reativa de platôs vertebrais adjacentes (oito semanas), neoformação óssea (12 semanas) e fusão óssea (seis meses). Na tomografia, detalhes como lesões líticas em espaço discal e abscessos paravertebrais, peridurais e no músculo psoas podem ser demonstrados<sup>9</sup>.

Os exames de cultura para aeróbios, anaeróbios, fungos e micobactérias devem ser obtidos de todos os possíveis focos de infecção, sendo que as biópsias podem auxiliar nos casos duvidosos, atípicos ou que não respondem adequadamente ao tratamento<sup>5</sup>. O tratamento conservador deve ser tentado, inicialmente, em todos os casos, exceto nas seguintes situações: sepse, déficit neurológico progressivo, deformidade espinhal importante, empiema peridural ou na possibilidade de corpo estranho pós-operatório<sup>5</sup>. O tratamento medicamentoso deve ser orientado à bactéria causadora, devendo a antibioticoterapia ser mais prolongada nos casos de endocardite infecciosa associada à espondilodiscite (6 semanas a 3 meses)<sup>3,4</sup>.

Os fatores de risco conhecidos para endocardite são: deficiente higiene dental, hemodiálise, doenças cardíacas e diabetes *mellitus*. O prognóstico para endocardite depende da rapidez do diagnóstico, do tratamento efetivo e do reconhecimento de suas complicações<sup>3,10,11</sup>.

As manifestações musculoesqueléticas podem apresentar-se como complicações da doença, com ocorrência oscilando entre 19% e 44% dos casos e pode, durante período prolongado, ser a única sintomatologia presente. A embolia é um fenômeno comum na endocardite infecciosa e, frequentemente, afeta o baço, os rins, o fígado e as artérias ilíacas e mesentéricas<sup>10</sup>. As queixas de dores nas costas e nas articulações são comuns em idosos; o que amplia as possibilidades para o diagnóstico diferencial.

As hipóteses de tuberculose vertebral (mal de Pott), actinomicose, hérnia discal, metástases ósseas e plasmocitoma foram pensadas com as imagens radiográficas. A tuberculose vertebral tem por sintomas dor, febre e sintomas constitucionais<sup>12</sup>. A actinomicose forma abscessos com fístulas de drenagem ocasionando febre e dor<sup>13</sup>. Já a hérnia discal transcorre com radiculalgia lombar súbita, relacionada com fator mecânico como desencadean-

te. As metástases na coluna vertebral ocorrem em cerca de 70% dos pacientes oncológicos, sendo que acarretam dor e/ou déficit neurológico, além dos sintomas consuntivos<sup>14</sup>. O plasmocitoma é um tumor primário, maligno, de osso e cartilagem, que ocorre mais comumente em homens na quinta e sexta décadas de vida. A dor é o sintoma mais frequente. Setenta e cinco por cento dos pacientes com plasmocitoma evoluem para mieloma múltiplo<sup>15</sup>. Os resultados da cultura do material ósseo (*S. aureus*) e do ecocardiograma transtorácico foram decisivos na confirmação do diagnóstico de endocardite bacteriana com complicação óssea (espondilodiscite).

O exame físico minucioso de pacientes com espondiloartropatias é mandatório para se diminuir a morbimortalidade de doenças graves como endocardite.

## REFERÊNCIAS

1. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. Am J Med 1994;96(3):200-9.
2. Morelli S, Carmenini E, Caporossi AP, et al. Spondylodiscitis and infective endocarditis: case studies and review of the literature. Spine 2001;26(5):499-500.
3. Calderaro D, Galvão TF, Bagnatori RS, et al. Spondylodiscitis as a clinical manifestation of infective endocarditis. Arq Bras Cardiol 2003;81(5):526-7.
4. Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, et al. Clinical and laboratory characteristics of infective endocarditis when associated with spondylodiscitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21(9):671-5.
5. Leal FS, de Tella OI Jr, Bonatelli Ade P, et al. Septic spondylodiscitis: diagnosis and treatment. Arq Neuropsiquiatr 2003;61(3B):829-35.
6. Digby JM, Kersley JB. Pyogenic non-tuberculous spinal infection: an analysis of thirty cases. J Bone Joint Surg Br 1979;61(1):47-55.
7. Silverthorn KG, Gillespie WJ. Pyogenic spinal osteomyelitis: a review of 61 cases. N Z Med J 1986;99(795):62-5.
8. Osenbach RK, Hitchon PW, Menezes AH. Diagnosis and management of pyogenic vertebral osteomyelitis in adults. Surg Neurol 1990;33(4):266-75.
9. Kopecky KK, Gilmor RL, Scott JA, et al. Pitfalls of computed tomography in diagnosis of discitis. Neuroradiology 1985;27(1):57-66.
10. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med 2001;345(18):1318-30.
11. Gutierrez P, Calderaro D, Caramelli B. Infectious endocarditis. Rev Assoc Med Bras 2004;50(2):118-9.
12. Medeiros RS, Abdo RCT, Paula FC, et al. Tratamento da tuberculose da coluna vertebral: conservador ou cirúrgico? Acta Ortop Bras 2007;15(3):128-31.
13. Oddó BD, Ayala RF. Endocarditis infecciosa actinomicótica de la válvula mitral: caso de autopsia y revisión de la literatura. Rev Chil Infectol 2007;24(3):232-5.
14. Smorgick Y, Mirovsky Y, Shalmon E, et al. Diagnosis and treatment of spine metastases. Harefuah 2007;146(5):358-63.
15. Hungria VTM. Doença óssea em mieloma múltiplo. Rev Bras Hematol Hemoter 2007;29(1):60-6.