

**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 responsabi-  
lidade pelas opiniões  
emitidas nos artigos

## Sumário

### ARTIGOS ORIGINAIS

397

#### **Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral**

*Laboratory evaluation of lipid profile and tests of liver injury in patients with acne vulgaris using oral isotretinoin*  
Mirela Bernardina Borges, Régia Karlla Barbosa Ribeiro, Fábio Pacheco Pereira da Costa, Jairo Calado Cavalcante

403

#### **Identificação de filtração glomerular reduzida e hipertensão arterial na comunidade**

*Identification of reduced glomerular filtration and arterial hypertension in the community*  
Luis Alberto Batista Peres, Tiemi Matsuo, Hi Kyung Ann, Maurício T. A Camargo, Noris R. S. Rohde, Vanessa S. M. Uscocovich, Marcella Marinelli Salvadori

408

#### **Importância da fisioterapia na conscientização e aprendizagem da contração da musculatura do assoalho pélvico em mulheres com incontinência urinária**

*Importance of physical therapy in learning and awareness of contraction pelvic floor muscles in women with urinary incontinence*  
Soraia Fernandes das Neves Glisoi, Paola Girelli

414

#### **Automedicação em universitários**

*Self-mediation among university*  
Fabiana Schuelter-Trevisol, Daisson José Trevisol, Gustavo Simiano Jung, Bruna Jacobowski

### ARTIGOS DE REVISÃO

418

#### **Câncer na pele negra**

*The black skin cancer*  
Renata Trefiglio Eid, Maurício Mota de Avelar Alchorne

423

#### **Síndrome de Miller Fisher: considerações diagnósticas e diagnósticos diferenciais**

*Miller Fisher syndrome: diagnosis considerations and differentials diagnosis*  
Daniel Damiani, Natalia Laudanna, Durval Damiani

428

#### **O uso da corrente polarizada na Fisioterapia**

*Using polarized current in Physiotherapy*  
Derrick Patrick Artioli, Eloísa Sanches Pereira do Nascimento, Jacqueline Coutinho dos Santos, Larissa Fernanda do Nascimento Celeste, Liliâne Santini, Mario Chueire de Andrade Junior, Márcia Rosângela Buzanello, Gladson Ricardo Flor Bertolini

432

#### **Traqueostomia precoce no desmame da ventilação mecânica**

*Early tracheostomy in weaning from mechanical ventilation*  
Lucas Lima Ferreira, Odete Mauad Cavenaghi

### RELATOS DE CASOS

437

#### **Granulomatose de Wegener. Relato de casos**

*Wegener's granulomatosis. Cases report*  
Cláudia Jesus Diogo, Anton Formigo, Etel Florova, Sílvia Rodrigues, Maria João Mello Vieira, Ribeiro Mendes, Joaquim Rodrigues

441

#### **Displasia fibrosa. Relato de caso**

*Dysplasia fibrosa. Case report*  
Luiz Guilherme Ferreira da Silva Costa, Bruno Bonani de Almeida Brito, Tânia Lopes Brum, Maria da Glória C.R.M. de Barros, Anna Ximenes Alvim

445

#### **Dissecção aguda de aorta. Relato de caso**

*Acute aortic dissection. Case report*  
Luiz Alberto Ovando, Beigle Jhanie Lucas Zarelli, Fernanda Mura

448

#### **Necrólise epidérmica tóxica desencadeada por alopurinol. Relato de caso**

*Toxic epidermal necrolysis initiated by allopurinol. Case report*  
David Gonçalves Nordon, Amanda Jardim dos Santos, Ana Maria Faria de Oliveira, Giovanna Cardia Caserta, Deborah Regina Cunha Simis

451

#### **Policondrite recidivante e dispneia. Relato de caso**

*Relapsing polycondritis and dyspnea. Case report*  
Guilherme Machado de Carvalho, Zoraida Sachetto, Manoel Barros Bértolo, Reinaldo Jordão Gusmão

455

#### **Úlceras gastroduodenais como manifestação clínica de histoplasmose disseminada em paciente com vírus da imunodeficiência humana positivo. Relato de caso**

*Progressive disseminated histoplasmosis presenting as gastroduodenal ulcers in a human immunodeficiency virus patient. Case report*  
João Luiz Marin Casagrande, Denise Viuniski Nova Cruz, Diogo Spengler Machado, Maria Fernanda Ozorio Almeida, Daniel Cury Ogata

459

#### **Mieloma múltiplo. Relato de caso**

*Multiple myeloma. Case report*  
Meire Soares de Ataíde, Rafael Bedolo, Evelynne Gabriela Schmaltz Chaves Marques, Claudio Jacinto Martins, Guilherme Pardi, Monica Magalhães Costa Zini

463

#### **Síndrome metabólica. Relato de caso**

*Metabolic syndrome. Case report*  
Daniela de Rezende Pinto, Daniele Chaves Rocha, Thiago José Guaiumi, José Fernando Vilela Martin

467

#### **Infusão venosa acidental de clister glicerinado em adulto. Relato de caso**

*Accidental intravenous infusion of rectal glycerol preparation in an adult. Case report*  
Eduardo Mello De Capitani, Adriana Camargo Carvalho, Camila Carbone Prado, Luciane Cristina Rodrigues Fernandes, Marcos Roberto Silva, Marco Antonio Carvalho Filho, Maira Migliari Branco, Fábio Bucaretychi

470

### AGRADECIMENTOS

# Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob uso de isotretinoína oral\*

## Laboratory evaluation of lipid profile and tests of liver injury in patients with acne vulgaris using oral isotretinoin

Mirela Bernardina Borges<sup>1</sup>, Régia Karlla Barbosa Ribeiro<sup>2</sup>, Fábio Pacheco Pereira da Costa<sup>3</sup>, Jairo Calado Cavalcante<sup>4</sup>

\*Recebido da Farmácia de Medicamentos Excepcionais. Maceió, AL.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Este estudo visa à investigação dos efeitos do tratamento com isotretinoína oral sobre o perfil lipídico e de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar na população de Alagoas, de modo a comparar com os índices de alterações da população de outros países, pois não existe qualquer estudo na população brasileira, comprovando sua segurança quando usada de forma racional.

**MÉTODO:** Através de estudo transversal, avaliaram-se dados de prontuários de pacientes que fizeram uso de isotretinoína oral, por intermédio da Farmácia de Medicamentos Excepcionais (FARMEX), sendo enquadrados no estudo os resultados referentes às dosagens de colesterol total e frações (HDL e LDL), triglicérides e enzimas hepáticas (ALT e AST). A amostra compreendeu aqueles que realizaram tratamento entre os anos de 2002 a 2009, perfazendo um total de 721 pacientes.

**RESULTADOS:** Dos 721 pacientes; 15,27% apresentaram elevação sérica dos triglicérides; com aumento médio de 30,6% em seus níveis; 19,95% desenvolveram hipercolesterolemia, com elevação média de 7,5% em suas taxas; 12,55% apresentaram elevação da ALT e 3,26% evoluíram com aumento da AST, visto que, mostraram incremento sérico médio de 8,3% e 9,5%, respectivamente. Apenas 1,66% obtiveram algum valor laboratorial que exigisse a cessação da terapia.

**CONCLUSÃO:** Pequeno número de pacientes desenvolveu níveis sanguíneos de quaisquer variáveis compatíveis com a descontinuidade do tratamento ou mesmo diminuição da dose administrada, corroborando a segurança da terapia com a isotretinoína oral.

**Descritores:** Acne vulgar, Isotretinoína, Lipídeos, Transaminases hepáticas.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** This study aims to research of the effects of treatment with oral isotretinoin on lipid profile and tests of hepatocellular damage in patients with acne vulgaris in the population of Alagoas, in order to compare the rates of changes in the population of other countries, since there is no study in the Brazilian population, demonstrating its safety when used in a rational.

**METHOD:** Through sectional study, data were evaluated from medical records of patients who used oral isotretinoin, by the Exceptional Drug Pharmacy - FARMEX, being framed in the study results concerning to total cholesterol and fractions (HDL and LDL), triglycerides and liver enzymes (ALT and AST). The sample included those who underwent treatment between the years 2002 to 2009, a total of 721 patients.

**RESULTS:** Of the 721 patients, 15.27% had high serum triglycerides, with an average increase of 30.6% in levels, 19.95% developed hypercholesterolemia, with an average increase of 7.5% in their rates, 12.55% had addition of ALT and 3.26% developed increased AST, so that showed a serum increase of 8.3% and 9.5%, respectively. Only 1.66% had a laboratory value that required cessation of therapy.

**CONCLUSION:** Small number of patients developed blood levels of any variables consistent with the discontinuation of treatment or dose reduction, confirming the safety of therapy with oral isotretinoin.

**Keywords:** Acne vulgaris, Isotretinoin, Lipids, Liver transaminases.

### INTRODUÇÃO

Antes da década de 1940, não havia tratamento efetivo para a acne. Aguardava-se a cura espontânea ou prescreviam-se as poucas opções existentes, tais como tópicos de baixa eficácia; tratamentos sistêmicos ineficazes e radioterapia, que causava efeitos adversos sérios e tardios. Na década de 1940, passou-se a usar quimioterápicos e antibióticos, por via sistêmica. Entre 1960 e 1990, produtos tópicos eficazes e outros recursos foram sendo introduzidos<sup>1</sup>.

1. Professora Adjunta da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas. Mestre em Clínica Médica pela Universidade Federal de São Paulo. Maceió, AL, Brasil

2. Graduanda da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas. Maceió, AL, Brasil

3. Farmacêutico do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes. Especialista em Hematologia Clínica e Laboratorial. Maceió, AL, Brasil

4. Professor de Bioestatística da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas. Mestre em Saúde da Criança pela Universidade Federal de Alagoas. Maceió, AL, Brasil

Apresentado em 21 de agosto de 2011

Aceito para publicação em 08 de novembro de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Mirela Bernardina Borges

Rua José Lopes do Carmo, 92. Mangabeiras

57035-860 Maceió, AL.

Fone: (82) 3325-1389

E-mail: mirelaborges@bol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Os retinóides representam uma das maiores conquistas na terapêutica dermatológica e sua introdução para o tratamento da acne ocorreu em 1979. A isotretinoína oral é o único medicamento que atua sobre quatro fatores etiopatogênicos da acne: redução da secreção sebácea, ocasionando atrofia das glândulas sebáceas; diminuição da flora anaeróbia da pele, particularmente do *P. acnes*; possui também, atividade anti-inflamatória e age sobre o padrão de queratinização folicular<sup>2</sup>.

A isotretinoína foi introduzida em 1979, tendo recebido aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) em 1982. É usada para tratar um espectro de condições dermatológicas: tratamento da acne graus III (nódulo-cística) e IV (conglobata); na acne grau II (pustulosa) resistente ao tratamento tópico e aos antibióticos orais e na acne que produz cicatriz, com eficácia bem documentada<sup>3,4</sup>. Entretanto, recorrência da doença pode ocorrer de 5,6% a 65,4%, após o uso deste medicamento<sup>5</sup>.

A acne vulgar é uma das dermatoses mais frequentes entre a população, afetando cerca de 80% dos adolescentes. As lesões surgem na puberdade e acometem ambos os sexos, tendo maior incidência dos 15 aos 18 anos, podendo permanecer até idades mais avançadas<sup>6</sup>.

O quadro clínico é polimorfo, caracterizado por comedões, pápulas, pústulas, nódulos e abscessos localizados na face, ombros e porção superior do tórax, geralmente associado com seborréia. A acne é classificada como acne não-inflamatória (grau I) e acne inflamatória (graus II, III, IV e V), conforme o número, intensidade e características das lesões<sup>3</sup>.

A acne grau I ou acne comedônica caracteriza-se pela presença de comedões, porém, a existência de algumas pápulas e raras pústulas foliculares ainda é permitida como parte quadro. A acne grau II ou acne pápulo-pustulosa caracteriza-se pela presença de comedões abertos, de pápulas, com ou sem eritema inflamatório e de pústulas. O quadro tem intensidade variável, desde poucas lesões até numerosas, com inflamação bem intensa. A seborréia está sempre presente. Na acne grau III ou acne nódulo-cística, há comedões abertos, pápulas, pústulas e seborréia. Devido à ruptura da parede folicular, há reação inflamatória aos corneócitos e bactérias. Esta reação atinge a profundidade do folículo até o pêlo, formando-se nódulos furunculoides. No interior desses nódulos, que contêm corneócitos degenerados, pode ocorrer a formação de pus. A acne grau IV ou acne conglobata constitui a forma grave de acne em que, ao quadro anterior, associam-se nódulos purulentos, numerosos e grandes, formando abscessos e fístulas que drenam pus. Há canais entre os abscessos, formando-se bridas e lesões queloidianas. A acne grau V ou acne *fulminans* é forma extremamente rara em nosso meio, na qual, o quadro de acne nódulo-cística ou conglobata é acompanhado pelo surgimento súbito de febre, leucocitose, poliartralgia, com eritema inflamatório ou necrose e hemorragia em algumas lesões<sup>3</sup>.

O tratamento da acne justifica-se tanto pela possibilidade de evitar lesões cutâneas permanentes quanto por evitar o aparecimento ou agravamento de transtornos psicológicos, oriundos do abalo à autoestima ocasionado pelas lesões<sup>7</sup>.

O tratamento da acne compreende três períodos. O primeiro é caracterizado pela ausência de qualquer medicamento efetivo por via sistêmica, sendo usada terapia tópica: loções desengordurantes, antissépticas leves ou preparações esfoliantes. O segundo consiste no uso de fármacos e antibióticos tópicos e sistêmicos. Esses medicamentos permitiram o controle da erupção, sem a cura definitiva da acne. Por fim, o terceiro período baseia-se na introdução da

isotretinoína oral. Esta medicação possibilita a cura da acne, evita anos de tratamento, melhora a qualidade de vida e previne o aparecimento de cicatrizes indelévels<sup>1,3</sup>.

A isotretinoína é o ácido 13-cis-retinóico, um derivado ativo sintético de primeira geração do retinol, obtido por modificação química no grupo terminal polar e na cadeia lateral da vitamina A<sup>8,9</sup>.

Os retinóides são moléculas pequenas que atuam como hormônios e desenvolvem sua atividade biológica através da ativação de receptores nucleares - os receptores do ácido retinóico (RAR) e os receptores retinóides X (RXR)<sup>10</sup>. Os retinóides ligam-se a fatores de transcrição e o complexo ligando-receptor acopla-se então a regiões promotoras dos genes-alvo para regular a sua expressão, induzindo ou suprimindo a transcrição gênica<sup>11</sup>. O RNA mensageiro transcrito difunde para o citoplasma e, a nível ribossômico, induz a síntese de material protéico, que regula a proliferação e diferenciação celular, a inflamação e a atividade de glândulas sebáceas<sup>12</sup>. Os produtos formados contribuem para os efeitos farmacológicos desejáveis, como para os seus efeitos colaterais indesejáveis. Cada receptor tem três isoformas ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) e os tecidos que respondem aos retinóides expressam um ou mais subtipos de RAR e RXR, em várias combinações que determinam a atividade local. A pele humana contém principalmente RAR $\alpha$  e RAR $\beta$ <sup>8</sup>.

A isotretinoína é usada no tratamento de formas moderada e intensa de acne (grau II, III e IV), desordens das glândulas sebáceas e de queratinização e, prevenção de câncer de pele. É o único fármaco capaz de induzir prolongadas remissões (70% a 83%) após somente um curso de tratamento, pois a normalização do folículo pilosebáceo se mantém após o decurso do tratamento, apesar da produção de sebo e quantidade de *Propionibacterium acnes* retornar a níveis pré-tratamento. A maioria dos pacientes responde a este tratamento com cura definitiva da acne<sup>1</sup>.

A isotretinoína é medicação segura e o único risco irreversível é, em mulheres, a ação teratogênica, principalmente durante os primeiros meses de gestação<sup>5,13</sup>. O mecanismo da teratogenicidade não é claro, mas pode ser decorrente de um exagero no processo fisiológico de morte celular durante o desenvolvimento embrionário pela vitamina A, além de uma redução na mobilidade das células mesenquimais, resultando em anomalias do tecido mesodérmico. A isotretinoína e seus metabólitos, devido à sua lipofilia, são capazes de atravessar a barreira placentária de maneira significativa, com dosagens placentárias semelhantes às dosagens sanguíneas maternas<sup>5</sup>.

Este fármaco somente deve ser prescrito quando estiver excluída seguramente a possibilidade de gravidez, sendo, desta forma, a gestação uma contraindicação absoluta para o seu uso. Em mulheres em idade fértil, devem ser realizados exames para excluir a gestação antes, durante e um mês após o tratamento e, devem utilizar duas formas de controle da natalidade durante este mesmo período<sup>8,14</sup>.

Aproximadamente 18% a 28% de todos os fetos expostos à isotretinoína durante a gestação apresentam deformidades, chamadas embriopatias pelo retinóide. Os defeitos são característicos, não se relacionam à dose e incluem anormalidades do sistema nervoso central, ouvido externo, cardiovasculares, oculares, do timo e craniofaciais. Além das malformações, também podem ocorrer abortos espontâneos (20%) e partos prematuros<sup>15</sup>. A isotretinoína é eliminada em um mês e, após esse período, não existe mais risco para a gravidez<sup>3</sup>.

Os demais efeitos adversos da isotretinoína são dose-dependentes e geralmente reversíveis com a alteração da dose ou interrupção do tratamento. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados

estão relacionados com a hipervitaminose A e são divididos em dois tipos: tipo 1 (efeitos mucocutâneos) e tipo 2 (efeitos tóxicos). Os efeitos adversos do tipo 1 são reações esperadas e constantes em todos os pacientes, ocorrem precocemente e estão relacionados ao mecanismo de ação e ao efeito terapêutico do fármaco. Incluem: secura da pele e das mucosas, isto é, de lábios (queilite), mucosa nasal levando a epistaxe, faringe com rouquidão, olhos determinando blefarconjuntivite, opacidade da córnea e intolerância a lentes de contato, prurido, descamação, face com eritema e/ou dermatite, alopecia e fragilidade ungueal. Aqueles efeitos classificados como tipo 2 são raros, decorrentes de suscetibilidade individual e incluem: exacerbação inicial do quadro de acne, hiperostose, mialgia, artralgia, cefaléia, hipertensão benigna intracraniana, desordens hepáticas e biliares, desordens sensoriais, alterações sanguíneas e metabólicas, alterações neuropsíquicas<sup>3,6,12</sup>.

As alterações laboratoriais mais comuns nos pacientes em uso de isotretinoína são elevações nos níveis plasmáticos de triglicerídeos e em menor grau, nos níveis de colesterol. As elevações das enzimas hepáticas também podem ocorrer e em geral são leves e reversíveis, sendo em raros casos clinicamente significativas. Os níveis de colesterol, triglicerídeos e LDL tendem a aumentar, e os níveis de HDL tendem a diminuir durante o uso da isotretinoína. Os possíveis mecanismos para essas alterações são os seguintes: aumento na absorção de gordura da dieta, resultando em elevação nos níveis de quilomícrons; alteração na eliminação dos quilomícrons; aumento na síntese de colesterol e triglicerídeos no fígado; aumento na síntese ou diminuição no metabolismo do LDL<sup>16</sup>.

Aproximadamente 20% dos pacientes em tratamento com isotretinoína desenvolvem elevação nos níveis de colesterol. Entretanto, na maioria dos casos sem orientação dietética adjuvante, o perfil lipídico é restaurado ao normal apenas com o término do tratamento, atingindo os valores controles dentro de 2 a 4 semanas. Em termos de aumentos relativos, os acréscimos nos níveis lipídicos ainda se enquadram dentro dos limites clínicos de normalidade<sup>17</sup>. Quando há aumento dos níveis lipídicos, deve-se prescrever dieta e, se ultrapassar 300 mg/dL deve ser considerada a redução da dosagem da isotretinoína e monitorização frequente. Quando o valor ultrapassar 400 mg/dL, deve ser considerada a interrupção da medicação, que poderá ser reiniciada após retorno do valor ao normal<sup>3,14</sup>.

A redução na ingestão calórica é efetiva em reduzir triglicerídeos. Redução na ingestão de álcool também produz diminuição significativa nos níveis de triglicerídeos. Todavia, pacientes com alteração no metabolismo das gorduras, expressa pelo nível sérico de triglicerídeos acima de 500 mg/dL ou nível sérico de colesterol acima de 300 mg/dL, previamente ao tratamento, são automaticamente enquadrados nos critérios de exclusão para o uso do fármaco<sup>7</sup>.

Um dos fatores de risco associado ao aumento dos triglicerídeos séricos, durante a terapia com isotretinoína, é um nível prévio elevado de triglicerídeos séricos. Além deste, o sobrepeso (> 89 kg para pacientes do sexo masculino e >73 kg para o sexo feminino) é considerado fator de risco para desenvolver níveis elevados de trigliceridemia<sup>3</sup>. Alguns pesquisadores ainda têm discutido acerca do potencial risco cardiovascular em virtude dessa mudança no perfil lipídico, a longo e a curto prazos<sup>18,19</sup>.

Os aumentos nas transaminases hepáticas são observados no primeiro mês de tratamento e os pacientes não desenvolvem alterações desses parâmetros após os dois primeiros meses. Aumentos

discretos são descritos em 5 a 35% dos pacientes e essas anormalidades bioquímicas são reversíveis após interrupção da medicação. O mecanismo exato pelo qual a isotretinoína causa elevação nas enzimas hepáticas é desconhecido. Acredita-se que os ácidos retinóides livres alterem a síntese de glicoproteínas ou a expressão genômica e produzem lesão na membrana celular dos hepatócitos<sup>8</sup>. Avaliações laboratoriais antes do início do tratamento devem incluir, além da dosagem dos lipídios séricos e enzimas hepáticas, hemograma completo, glicemia de jejum e tempo de protrombina. Nas pacientes do sexo feminino, deve ainda ser acrescentada a dosagem de  $\beta$ -HCG. Os lipídeos séricos e as enzimas hepáticas devem ser repetidos após 30 dias e a cada três meses de tratamento<sup>7,14</sup>. A dose cumulativa total recomendada habitualmente administrada da medicação é 120 a 150mg/kg, em uma dose ou dividida em duas tomadas diárias, ingerida com os alimentos durante a refeição. A dose poderá ser ajustada conforme a resposta clínica e a ocorrência de efeitos adversos<sup>5</sup>.

Dessa maneira, a isotretinoína é contra-indicada nos seguintes casos: gravidez, nutrízes, hipersensibilidade ao fármaco, coexistência de processos patológicos associados (renal, hepático, hiperlipidemia). Devem ser evitados durante o uso da isotretinoína oral as tetraciclina, minociclina e doxiciclina pelo risco de aumento da pressão intracraniana e fototoxicidade, do metotrexato e álcool devido a hepatotoxicidade e, suplementos de vitamina A que podem ocasionar hipervitaminose A<sup>20</sup>.

É importante ressaltar que a comercialização da isotretinoína, no Brasil, encontra-se regulamentada pela Portaria n° 344, de 12 de maio de 1998. Os medicamentos de uso sistêmico deverão ser prescritos através de Notificação de Receita Especial. Além desta, os profissionais deverão fornecer aos pacientes o termo de Consentimento Pós-Informado, alertando-os que o medicamento é pessoal e intransferível, e das suas reações e restrições de uso<sup>21</sup>. Desde 1982, cerca de 11 milhões de indivíduos com acne foram tratados pela isotretinoína oral no Brasil<sup>1</sup>.

## MÉTODO

Estudo realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), com protocolo n° 23065.05580/2010-52. Obedeceu às Diretrizes e Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, à Declaração de Helsinque (1964) e, por meio da Resolução n° 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, com o objetivo principal de garantir o respeito ao sujeito da pesquisa, ao pesquisador, à equipe de pesquisa e à sociedade como um todo. Trata-se de estudo transversal, cuja amostra baseou-se na análise quantitativa de 963 prontuários, avaliados no período da pesquisa, unicamente identificados pela sua numeração. Os pacientes participantes da pesquisa realizaram o tratamento em algum período compreendido entre os anos de 2002 e 2009. Os sujeitos são relativamente semelhantes à população para a qual os resultados foram generalizados e os dados avaliados com critérios padronizados.

Os pacientes, previamente diagnosticados como portadores de acne vulgar e que se enquadram nos parâmetros clínico-dermatológicos para o tratamento com isotretinoína oral, foram submetidos a avaliações laboratoriais antes de iniciar o uso da medicação. Esses testes foram: perfil lipídico (dosagem de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos), enzimas hepáticas (ALT e AST), hemogra-

ma completo, glicemia de jejum e tempo de protrombina. Para as pacientes do sexo feminino, foi solicitada a dosagem do  $\beta$ -HCG. A partir da constatação de níveis séricos dentro dos limites da normalidade, foi iniciado o tratamento, sendo realizadas novas dosagens após três meses do início da administração do fármaco. Cabe salientar que, apesar das medições laboratoriais das variáveis não terem sido realizadas por um mesmo laboratório, foram adotados pontos de corte, com valores normais, mínimo e máximo, para as variáveis analisadas, de acordo com os valores apresentados nas literaturas referenciadas.

Todos os prontuários de pacientes aprovados ao tratamento, localizados no setor de arquivo, foram incluídos no estudo, exceto aqueles que estiveram com preenchimento incompleto.

A dose cumulativa total habitualmente administrada da medicação foi 120 a 150 mg/kg, em uma dose ou dividida em duas tomadas diárias, ingerida com os alimentos durante a refeição. A dose, eventualmente, poderia ser ajustada conforme a resposta clínica e a ocorrência de efeitos adversos.

Esse estudo realizou uma abordagem descritiva e analítica. A captura dos dados foi feita com base no protocolo dos exames solicitados pela FARMEX, cujos registros dos pacientes incluem as seguintes variáveis: sexo, idade, diagnóstico, doenças associadas, dose da medicação e plano de tratamento.

Após obtenção dos valores laboratoriais, estes foram incluídos em banco de dados construído com o Microsoft Office Excel 2007 e, submetidos à análise estatística através do Programa SPSS versão 15, com o teste T pareado. Os resultados foram demonstrados por meio de tabelas. Foram consideradas como estatisticamente significantes as diferenças com probabilidade de ocorrência ao acaso inferiores a 5% (erro alfa).

## RESULTADOS

Foram acessados 963 prontuários, entretanto, 242 não participaram do estudo estatístico, em virtude de preencherem algum(s) do(s) critério(s) de exclusão já mencionado(s). Desta forma, a pesquisa englobou 721 prontuários.

A tabela 1 mostra o número de participantes do estudo e sua representação de acordo com o gênero, apresentando 346 do sexo

masculino (47,99%) e 375 do sexo feminino (52,01%). A mesma tabela caracteriza ainda a média da faixa etária, compreendida em torno de 21,2 anos; abrangendo um intervalo que se estende dos 13 aos 51 anos de idade.

A tabela 2 demonstra a análise comparativa dos perfis lipídicos e de lesão hepatocelular, com base na média dos valores séricos dessas variáveis laboratoriais nas situações de pré-tratamento e pós-tratamento. Houve um aumento global de todas as variáveis avaliadas, exceto do HDL colesterol.

O colesterol total alternou suas taxas séricas entre o mínimo de 158,6 mg/dL e máximo de 169,98 mg/dL, denotando um aumento médio de 11,82 mg/dL. O LDL colesterol variou seus níveis sanguíneos dentro do intervalo de 92,60 mg/dL a 101,78 mg/dL, caracterizando um aumento médio de 9,18 mg/dL. O HDL colesterol apresentou taxas de pré-tratamento de 48,04 mg/dL e pós-tratamento de 46,56 mg/dL, desviando-se do padrão exibido pelas demais variantes, visto que obtiveram diminuição média 1,47 mg/dL em seus níveis séricos. Todavia, não se desviou do esperado diante da terapia farmacológica. Além disso, vale destacar que as todas as variantes relacionadas ao colesterol apresentaram intervalo de confiança *p* estatisticamente significativo, exceto o HDL colesterol.

O valor dos triglicerídeos variou entre 85,31 mg/dL e 111,43 mg/dL, representando a entidade com maior aumento durante a terapêutica e variação média de 26,11 mg/dL, com intervalo *p* estatisticamente significativo.

Com relação às transaminases hepáticas, a ALT variou suas taxas séricas dentro do intervalo de 19,49 UI/L a 21,10 UI/L nas dosagens de pré e pós-tratamento, respectivamente, com uma elevação média de 1.611 UI/L. Por fim, AST apresentou valores sanguíneos iniciais de 20,93 UI/L e finais de 22,92 UI/L, com variação média de 1,98 UI/L. As transaminases hepáticas também apresentaram intervalo *p* significativamente estatístico.

Todos os parâmetros laboratoriais avaliados tiveram uma amostragem particular determinada pela disponibilidade desses dados em cada prontuário. O número de prontuários analisados comparativamente no que concerne às dosagens séricas de cada variável durante o pré e pós-tratamento foi o seguinte: 426: colesterol total, 201: LDL colesterol, 232: HDL colesterol, 694: triglicerídeo, 701: ALT e 706: AST; todas com medições antes e durante o terceiro mês de tratamento com isotretinoína oral.

De acordo com os valores de referência adotados pelo presente estudo para avaliação dos parâmetros laboratoriais, apenas uma mínima parcela de pacientes apresentou níveis séricos pós-tratamento compatível com a interrupção da terapêutica ou com a redução da dosagem administrada do fármaco. Somente 10 pacientes tiveram registros de transaminases hepáticas com incrementos em seus níveis que ultrapassaram os valores de corte, ou seja, ALT > 62 UI/L e AST > 80UI/L. Um único paciente obteve valor dos triglicerídeos

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes no estudo

Variáveis	Descrição	
Nº de pacientes	Sexo Feminino	375 (52,01%)
	Sexo Masculino	346 (47,99%)
Idade (anos)	Mínima	13
	Máxima	51
	Média	21,2

Tabela 2 – Média dos níveis séricos durante a terapia com Isotretinoína oral

Variável Laboratorial	Pré-Tratamento	Pós-Tratamento	Amostragem (N)	Intervalo de Confiança (p)
Colesterol total (mg/dL)	158,16	169,98	426	.000
LDL (mg/dL)	92,6	101,783	201	.000
HDL (md/dL)	48,04	46,56	232	.066
Triglicerídeo (mg/dL)	85,31	111,43	694	.000
ALT (UI/L)	19,49	21,1	701	.002
AST (UI/L)	20,93	22,92	706	.000

acima de 400 mg/dL, como também um único indivíduo apresentou nível sérico do colesterol acima de 300 mg/d, valor acima do aceitável para continuidade do tratamento.

O estudo também contemplou os pacientes que excederam o intervalo fisiológico superior das variáveis laboratoriais, mas não atingiram os níveis séricos compatíveis com a interrupção da terapêutica. Enquadraram-se nessa avaliação os seguintes números: 84 pacientes com hipercolesterolemia (19,71%), 100 pacientes com hipertrigliceridemia (14,4%), 81 pacientes com ALT elevada (11,55%) e 20 com AST aumentada (2,83%).

O estudo ainda revelou que 98,47% dos pacientes foram constituídos por portadores de acne grau III e/ou IV; 1,25% da amostra foi composta por portadores de acne grau II e, somente 0,28% apresentando acne grau V. O plano terapêutico dispôs de uma duração que variou entre 4 e 13 meses, com dose diária média variando entre 20 e 70 mg. Vale ressaltar que em 6 prontuários houve o registro de doenças associadas concomitante à presença de acne vulgar. Entretanto, nenhuma delas possui alguma relação de interferência, direta ou indireta, no início ou no curso do tratamento da acne com a administração da isotretinoína oral. Foram elas: talassemia alfa, asma, hipertensão arterial sistêmica, dermatite seborréica e síndrome dos ovários policísticos.

## DISCUSSÃO

Este estudo apresentou maior prevalência da acne vulgar na população adolescente e adulto jovem, visto que a média da faixa etária dos pacientes submetidos à terapia com a isotretinoína ficou em torno de 21,2 anos de idade. Caracterizou-se como uma doença de ocorrência similar em ambos os sexos, predominantemente pertencente aos graus III e/ou IV (acne moderada a intensa).

Os níveis de triglicérides mostraram a maior média de elevação encontrada durante a administração da isotretinoína, com um aumento médio de 26,11 mg/dL; o que corresponde a uma elevação sérica de 30,6%. O número de pacientes que apresentou aumento dos triglicérides, isto é, ultrapassou o intervalo superior de normalidade para os níveis de triglicérides, adotado como 160 mg/dL, foi de 106 pessoas, o que equivale a 15,27% da amostra. Destes, apenas um paciente obteve níveis séricos compatíveis com a interrupção da terapêutica, ou seja, valor acima de 400 mg/dL, correspondendo a 0,14% da amostra. Outros 5 pacientes; representando 0,72% da amostra; apresentaram níveis séricos entre 300 e 400 mg/dL, denotando a necessidade de um monitoramento clínico-laboratorial mais rigoroso ou até mesmo a redução da dose terapêutica. Vale ressaltar que estes últimos pacientes ou apresentavam dislipidemia em suas taxas de pré-tratamento ou as tinham em níveis limítrofes.

Elevações estatisticamente significativas também foram observadas nas taxas séricas de colesterol total que aumentaram, em média, 11,82 mg/dL, correspondendo a uma elevação sérica de 7,5%. O número de pacientes que apresentou aumento do colesterol, isto é, ultrapassou o intervalo superior de normalidade para os níveis desta variável, adotado como 200 mg/dL, foi de 85 pessoas, o que equivale a 19,95% da amostra. Destes, apenas um paciente obteve níveis séricos que demandaram a suspensão da terapêutica farmacológica, ou seja, colesterol > 300 mg/dL, correspondendo a 0,23% da amostra. Cabe salientar, que as alterações nos níveis sé-

ricos do LDL colesterol foram os principais responsáveis por esses acréscimos nas taxas de colesterol total. Todavia, os níveis séricos pós-tratamento do HDL colesterol, na grande maioria dos pacientes, apresentaram decréscimos em comparação a seus níveis de pré-tratamento.

No que se refere às transaminases hepáticas, foram detectados, de uma forma geral, leves acréscimos em suas taxas séricas. A alanina aminotransferase apresentou aumento médio de 1,61 UI/L, correspondendo a uma elevação de 8,3% em seus níveis séricos. O número de pacientes que excedeu o limite superior de normalidade para seu nível - adotado como 31 UI/L, foi de 88 pacientes, o que equivale a 12,55% da amostra. Destes, apenas 7 pacientes obtiveram níveis séricos que justificassem a interrupção da terapia, ou seja, ALT > 62 UI/L, correspondendo a aproximadamente 1% da amostra. A aspartato aminotransferase mostrou uma elevação média de 1,98 UI/L, correspondendo a um aumento de 9,5% nas suas taxas séricas. O número de pacientes que excedeu o limite superior de normalidade para seu nível, adotado como 40 UI/L, foi de 23 pacientes, correspondendo a 3,26% da amostra. Destes, somente 3 apresentaram taxas séricas que justificassem a interrupção da terapia, ou seja, AST > 80 UI/L, o que equivale a 0,42% da amostra. Contudo, diferentemente do que foi observado no perfil lipídico, aqueles pacientes que tiveram alterações pós-tratamento nas provas de função hepática, compatíveis com a interrupção da terapêutica, não apresentavam anormalidades laboratoriais prévias ao tratamento.

Desta maneira, o estudo mostrou que somente poucos pacientes desenvolveram níveis sanguíneos de quaisquer variáveis compatíveis com a descontinuidade do tratamento ou mesmo diminuição da dose administrada, tomando-se como base o protocolo do Ministério da Saúde e demais controles. Mais especificamente, apenas 12 pacientes (1,66% da amostra), num espectro amostral de 721 pessoas, obtiveram algum valor laboratorial que tornasse necessária a cessação da terapia, por uma resposta anormal ou inesperada à isotretinoína.

Em virtude dos dados descritos, percebe-se que os achados obtidos nesse estudo foram ao encontro dos resultados já relatados na literatura, constatando, de fato, que há um aumento relativo nas taxas séricas lipídicas e das enzimas hepáticas naqueles pacientes que se submeteram ao tratamento com isotretinoína oral. Entretanto, a maioria das variáveis analisadas teve valores percentuais de oscilação significativamente menores do que aqueles relatados na literatura.

Nesta pesquisa, os triglicérides apresentaram aumento sérico médio de 30%, em detrimento de elevações de 60%, demonstradas por outros autores<sup>14</sup>. Da mesma forma, uma prevalência de 15,27% de hipertrigliceridemia foi detectada nesta pesquisa, em comparação a 25,6% encontrados em outros estudos<sup>17</sup>. No que se refere à colesterolemia, pesquisas anteriores<sup>17</sup> evidenciaram que cerca de 14% dos pacientes apresentaram aumento desta variável, em comparação a quase 20% nesta pesquisa. Outros autores<sup>16</sup> apresentaram em suas pesquisas aumentos de 32% na ALT, sendo que neste estudo constatamos apenas 8,3%. Em contrapartida, elevações de 9,8% na AST foram achadas neste estudo, em comparação a taxas de 20% encontradas em outro estudo<sup>14</sup>.

Estudos<sup>18,19</sup> vêm demonstrando a possibilidade de que a isotretinoína eleve o nível de lipídeos plasmáticos em pacientes com

acne que têm uma história familiar positiva para este distúrbio metabólico e uma predisposição genética para dislipidemia futura, podendo conferir à isotretinoína o estado de “marcador” posterior de dislipidemia nesses pacientes<sup>19</sup>.

Apesar dos estudos não demonstrarem alteração no risco cardiovascular, é fato que a idade média dos pacientes não coincide com a idade média dos eventos de doença cardíaca e, portanto, esses efeitos somente venham se manifestar em longo prazo. Desta forma, torna-se ainda discutível se esse aumento significativo nas taxas de seguimento do colesterol total e triglicérides numa parcela dos pacientes é capaz de representar um fator de risco para o desenvolvimento futuro de dislipidemias, embora este aumento seja transitório e reversível, após a parada da medicação.

Em contrapartida, as elevações nos níveis séricos das enzimas hepáticas têm sido reportadas como usualmente leves ou moderadas, sem a capacidade de causar injúrias hepáticas crônicas.

Vale ressaltar que é de fundamental importância a adoção de medidas dietéticas que visem à diminuição da ingestão calórico-lipídica, no intuito de atuar como agente coadjuvante na manutenção do lipidograma e das provas de função hepática dentro dos níveis de normalidade. Tal fato é evidenciado pela presença de 140 pacientes que demonstraram redução em seus níveis séricos de triglicérides, o que corresponde a 20,17% da amostra. Concomitantemente, 74 pacientes também apresentaram redução em suas taxas de colesterol, equivalente a 17,37% da amostra. É evidente que deve ser realizado um cuidadoso e regular monitoramento clínico-laboratorial durante essa terapia farmacológica, destinado à detecção de possíveis respostas anormais ao fármaco. De uma forma geral, as alterações no metabolismo lipídico e hepático costumam ser dose-dependente e agravadas pela maior duração do tratamento. Entretanto, os dados apresentados nesse estudo reforçam a conclusão de que um número limitado de pacientes necessita de testes séricos frequentes durante o tratamento, exceto para aqueles que, porventura, venham a apresentar aumentos significativos nas enzimas hepáticas, valor do colesterol ou dos triglicérides.

## CONCLUSÃO

Baseado nos esquemas terapêuticos dos protocolos vigentes, este estudo revelou e corroborou que o uso da isotretinoína oral constitui uma forma de tratamento seguro e que suas alterações no lipidograma e provas de função hepática ocorrem com doses usualmente administradas na prática clínica e depois de um período relativamente curto de tratamento. Todavia, é fundamental destacar que essas alterações são, predominantemente, benignas do ponto de vista fisiopatológico, visto permanecerem dentro dos limites da normalidade na grande maioria dos pacientes. Isso pode ser comprovado pelo fato de que somente 1,66% dos pacientes deste estudo, submetidos à ação da isotretinoína, atingiram valores de corte para a descontinuação do tratamento. Desta forma, é fato que a introdução da isotretinoína oral no tratamento da acne vulgar revolucionou as bases terapêuticas desta doença, principalmente naqueles casos refratários ou resistentes ao tratamento convencional.

## REFERÊNCIAS

1. Sampaio SAP, Bagatin E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *An Bras Dermatol* 2008;83(4):361-7.
2. Hita JA, Vozmediano JF. Retinoides em dermatologia. *Med Cut Ibero-Latinoam* 2003;31(5):271-94.
3. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Foliculoses*. São Paulo: Artes Médicas; 2007. p. 383-91.
4. Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(6):900-6.
5. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos SA. Questões frequentes no uso da isotretinoína oral. Janeiro 2008.
6. Piquero J. Isotretinoína: su uso en el acne del adolescent. *Dermatol Pediatr Lat* 2005;2(4):72-81.
7. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Assistência à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da acne: Isotretinoína oral. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
8. Fox LP, Merk HF, Bickers DR. Farmacologia dermatológica. In: Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2007. p. 1522-5.
9. Diniz DGA, Alves CPI, Lima EM, et al. Emprego da técnica de HRGC na identificação da isotretinoína e seus produtos de degradação em medicamentos. *Rev Eletrônica Farm* 2004;1(1):17-22.
10. Winterfield L, Cather J, Menter A. Changing paradigms in dermatology: Nuclear hormone receptors. *Clin Dermatol* 2003;21(5):447-54.
11. Wyatt EL, Sutter SH, Drake LA. Farmacologia dermatológica. In: Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2003. p. 1349-68.
12. Vozmediano JMF. *Acné*. Madrid: Schering España, SA. 2000.
13. Alonso FS. Bases para la atención farmacéutica del acné vulgar. Madrid: Díaz de Santos; 2000.
14. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 2002;204(3):232-5.
15. Santis M, Straface G, Cavaliere A, et al. The need for restricted prescription of retinoic acid derivative isotretinoin to prevent retinoid teratogenicity. *Prev Med* 2007;45(2-3):243-4.
16. De Marchi MA, Maranhão RC, Brandizzi LI, et al. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Arch Dermatol Res* 2006;297(4):403-8.
17. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(5):S188-94.
18. Ostler LS, Harris D, Morse-Fischer N, et al. Effect of systemic administration of isotretinoin on blood lipids and fatty acids in acne patients. *Int J Dermatol* 1996;35(3):216-8.
19. Assunção CJT. Isotretinoína oral no tratamento da acne e desenvolvimento de dislipidemia. [Trabalho de Conclusão de Curso da Residência Médica em Dermatologia da Universidade Federal de Alagoas]. Maceió, 2009.
20. Furtado T, Santos SMB. Tratamento da acne pela isotretinoína: contra-indicações e argumentos contrários. *An Bras Dermatol* 1990;65(5):221-3.
21. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Vigilância Sanitária. Lista de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

# Identificação de filtração glomerular reduzida e hipertensão arterial na comunidade\*

## *Identification of reduced glomerular filtration and arterial hypertension in the community*

Luis Alberto Batista Peres<sup>1</sup>, Tiemi Matsuo<sup>2</sup>, Hi Kyung Ann<sup>3</sup>, Maurício T. A Camargo<sup>3</sup>, Noris R. S. Rohde<sup>3</sup>, Vanessa S. M. Uscocovich<sup>4</sup>, Marcella Marinelli Salvadori<sup>5</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública mundial com aumento progressivo da sua incidência e prevalência, evolução desfavorável e alto custo. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) também é altamente prevalente na população. A relação entre essas duas doenças e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares é bem estabelecida. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de filtração glomerular (FG) reduzida e da hipertensão arterial (HA) em uma população da região Oeste do Paraná.

**MÉTODO:** Estudo epidemiológico retrospectivo. Foram revisados prontuários dos pacientes que participaram do rastreio da função renal e da HAS na campanha “Dia Mundial do Rim 2009”. Para comparar as variáveis foram utilizados os testes Qui-quadrado, Mann-Whitney e o Exato de Fisher. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

**RESULTADOS:** Avaliou-se uma população de 470 pacientes em praça pública. A média de idade desses pacientes foi de  $47,6 \pm 15,3$  anos e 62,8% pertenciam ao sexo feminino. A prevalência da FG reduzida e da HA foi de 12,6% e 57%, respectivamente.

**CONCLUSÃO:** A disfunção renal e a HA apresentaram elevada prevalência. O melhor entendimento destas doenças pode esti-

mular o estabelecimento de estratégias de promoção de saúde e melhora nos programas de prevenção.

**Descritores:** Doença renal crônica, Hipertensão arterial sistêmica, Prevalência, Prevenção e controle.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide public health problem with increasing incidence and prevalence, poor outcomes, and high cost. Systemic arterial hypertension (SAH) is highly prevalent in the general population. Its contribution to the development and evolution of cardiovascular and renal disease is well recognized. The objectives of this study were to evaluate prevalence of reduced glomerular filtration (GF) and arterial hypertension (AH) in the West region of Paraná.

**METHOD:** This is a retrospective epidemiological study. We reviewed medical records of patients that participated a screening of CKD and AH in the “World kidney Day 2009”. To compare the variables were used: Chi-square, Mann-Whitney and Fishers Exact tests. A  $p$  value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

**RESULTS:** A convenience sample of 470 patients was evaluated in public square. Mean age of this patient was  $47.6 \pm 15.3$  years and 62.8% were female. Prevalence of reduced GF and AH was 12.6% and 57%, respectively.

**CONCLUSION:** A dysfunction disease and AH had a high prevalence. A better understanding of these diseases can stimulate health care providers and improve early detection programs.

**Keywords:** Chronic kidney disease, Prevention and control, Prevalence, Systemic arterial hypertension.

### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) refere-se a um diagnóstico sintromico de perda progressiva e irreversível da função renal. Caracteriza-se pela deterioração das funções bioquímicas e fisiológicas de todos os sistemas do organismo, secundária ao acúmulo de catabólitos (toxinas urêmicas), alterações do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico<sup>1</sup>. A evolução da DRC é progressiva, sendo nas fases iniciais totalmente assintomáticas. Os seus primeiros sintomas podem demorar anos para ser observados, o mesmo ocorre com a síndrome urêmica, típica da DRC terminal, o que demonstra grande capacidade adaptativa dos rins, permitindo

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

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

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

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

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

Apresentado em 30 de junho de 2011

Aceito para publicação em 10 de outubro 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

que seres humanos mantenham-se vivos com apenas 10% da função renal<sup>1,2</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) vem recomendando a vigilância para doenças crônicas não transmissíveis, com enfoque nos fatores de risco que predizem as mais comuns delas<sup>3-5</sup>.

A prevalência estimada da DRC (estágios de 1-4) no estudo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), entre 1999 e 2006, avaliando americanos com mais de 20 anos de idade, foi de 26 milhões de pessoas em relação a uma população de base de 200 milhões, sendo que daqueles com DRC, 65,3% estavam nos estágios 3 ou 4<sup>6</sup>. A pesquisa do *United States Renal Data System* estima que próximo de 500 milhões de pacientes esteja em tratamento para o estágio final da doença renal crônica no ano de 2004 e nos próximos anos espera-se um crescimento de 40%<sup>7</sup>.

O Censo Brasileiro de Diálise, janeiro de 2009, mostrou que o número estimado de pacientes em diálise foi de 77.589 e as estimativas das taxas de prevalência e incidência da DRC em tratamento dialítico foram de 405 e 144 pacientes por milhão da população, respectivamente<sup>8</sup>.

As causas mais comuns da DRC são hipertensão arterial sistêmica (HAS), glomerulonefrite crônica (GNC) e diabetes *mellitus* (DM)<sup>9-11</sup>. Estudo realizado no Oeste do Paraná mostrou que a principal causa de DRC dialítica cumulativa em 25 anos foi a HAS sendo responsabilizada em 351 (40,0%) dos 878 pacientes<sup>12</sup>. Observou-se aumento na incidência de DM e HAS e diminuição de GNC progressivamente ao longo de 25 anos de estudo, sendo atualmente o DM a causa mais comum<sup>12</sup>.

Segundo a *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDO-QI) da *National Kidney Foundation* americana<sup>13</sup>, é portador de DRC todo indivíduo que apresentar filtração glomerular (FG) < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, FG > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e pelo menos um marcador de lesão do parênquima renal (por exemplo, proteinúria) ou cronicidade por um período ≥ 3 meses<sup>14</sup>. Adicionalmente, o grupo de trabalho do KDOQI propôs estagiar a DRC baseado na FG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>): estágio 1 (FG ≥ 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), estágio 2 (60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), estágio 3 (30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), 4 (15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e estágio 5 (< 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, estando ou não o paciente em diálise)<sup>14</sup>. As taxas de FG podem ser estimadas pela tabela preconizada pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) que utiliza a fórmula de Cockcroft Gault para cálculo rápido da FG para ambos os sexos, de acordo com a idade e a creatinina sérica<sup>15</sup>. A OMS e a SBN têm estimulado campanhas de rastreamento para diagnóstico precoce da DRC<sup>3,4</sup>.

A HAS tem alta prevalência e baixas taxas de controle, sendo considerado um dos principais fatores de risco (FR) modificáveis; e um dos mais importantes problemas de saúde pública. A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial (PA) a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente<sup>16,17</sup>. Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da PA (54% por acidente vascular encefálico e 47% por doença isquêmica do coração)<sup>18</sup>. No Brasil as DCV tem sido a principal causa de morte<sup>19</sup>. Em

2007, ocorreram 308.466 óbitos por doenças do aparelho circulatório<sup>17</sup>. Inquéritos populacionais em cidades brasileiras nos últimos 20 anos apontaram uma prevalência de HAS acima de 30%<sup>20,21</sup>. Considerando-se valores de PA ≥ 140/90 mmHg, 22 estudos encontraram prevalências de HAS entre 22,3% e 43,9%<sup>20,21</sup>.

Os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência da FG reduzida e da HAS em uma população da região Oeste do Estado do Paraná durante a campanha de prevenção de doenças renais, estimulada pelo Ministério da Saúde e a SBN.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Oeste do Paraná (UNIOESTE) (Parecer nº 157/2009-CEP), estudaram-se, retrospectivamente todos os prontuários dos 475 participantes abordados em praça pública que responderam a um questionário, que foram submetidos à verificação da PA (n = 200) e dosagem da creatinina sérica (n = 470). Foram avaliados os seguintes dados: idade, sexo, valor da creatinina, taxa de FG, valores pressóricos, o uso de anti-hipertensivos e a presença de comorbidades. Critério de HA foi pressão arterial maior ou igual a 140/90 mmHg em três verificações consecutivas estabelecido pela VI Diretrizes de Hipertensão arterial<sup>17</sup> ou o uso de terapia anti-hipertensiva. Pacientes que não verificaram a PA três vezes foram excluídos. Foram estimadas as taxas de FG e a prevalência da HAS. As taxas de FG foram estimadas pela tabela preconizada pela SBN que utilizou a fórmula de Cockcroft Gault para cálculo rápido da FG para ambos os sexos, de acordo com a idade e a creatinina sérica<sup>15</sup>. A creatinina sérica foi repetida em Unidades Básicas de Saúde (UBS) e foram considerados apenas os pacientes que persistiram com a taxa de FG reduzida na reavaliação. A FG foi considerada normal ou anormal quando os valores calculados se encontravam acima ou abaixo de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Utilizou-se este critério para estratificar os pacientes em dois grupos de acordo com a FG normal ou reduzida e nos cinco estágios de disfunção renal conforme proposta pelo K/DOQI da *National Kidney Foundation*<sup>14</sup>: estágio 1 (FG > 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), estágio 2 (FG > 60 e ≤ 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), estágio 3 (FG > 30 e < 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), estágio 4 (FG ≥ 15 e ≤ 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e estágio 5 (FG < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)<sup>14</sup>. Quanto à avaliação do grupo com relação à presença ou não de HA (n = 200), os pacientes foram estratificados em dois subgrupos de acordo com a taxa de FG.

A comparação dos grupos por intermédio das variáveis quantitativas foi realizada com os testes de Mann-Whitney e Qui-quadrado para as variáveis categóricas ou o Exato de Fisher nos casos em que a frequência esperada foi menor do que cinco. Adotou-se o nível de significância de 5% em todos os testes estatísticos. As análises foram realizadas no programa estatístico SAS (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

## RESULTADOS

Foram avaliados 470 pacientes, sendo 295 do sexo feminino (62,8%) e 175 do sexo masculino (37,2%). A idade média foi

de 47,6 ± 15,3 anos (variando de 8 a 85 anos). A idade média no grupo das mulheres foi de 46,5 ± 15,3 anos (variando de 8 a 83 anos) e dos homens foi de 49,4 ± 15,2 anos (variando de 18 a 85 anos). A média do valor da creatinina sérica foi de 1,0 ± 0,2 (variando de 0,46 a 2,32). A média da taxa de FG dessa população foi de 80,0 ± 19,7 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (variando de 22 a 146 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Quando se analisaram os pacientes quanto à presença de comorbidades, foram encontrados 92 (19,6%) casos de HAS, 27 (5,7%) de DM, oito (1,7%) de dislipidemia, sete (1,5%) de hipotireoidismo, cinco (1,1%) de hepatite B, dois (0,4%) de artrite reumatoide, dois (0,4%) de câncer, dois (0,4%) de tuberculose e dois (0,4%) de depressão. Quanto às doenças do aparelho genitourinário, 42 (8,9%) pacientes possuíam história de nefrolitíase e 28 (6%) de infecção do trato urinário. Medicamentos eram usadas continuamente por 106 pacientes: 92 (19,6%) utilizavam anti-hipertensivos, 27 (5,7%) hipoglicemiantes orais e/ou insulina, sete (1,5%) levotiroxina, sete (1,5%) estatinas, um (0,2%) fibrato e dois (0,4%) antidepressivos. A medicação anti-hipertensiva utilizada incluía os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) em 36, betabloqueadores em 13, bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) em três, diuréticos tiazídicos em cinco, antagonistas de cálcio em dois e anti-hipertensivos de ação central em quatro. Uma classe de anti-hipertensivo era usada por 35 pacientes, enquanto 10 utilizavam duas ou mais classes, sendo que 47 pacientes não souberam especificar qual anti-hipertensivo utilizava.

Dentre os 200 incluídos no estudo de prevalência de HAS, 66 (33%) eram hipertensos prévios, sendo que 45 (68,1%) não apresentavam controle satisfatório da PA mesmo com o uso de anti-hipertensivos. Quanto aos diabéticos 10 relatavam o uso de hipoglicemiantes orais, quatro o uso de insulina e 15 não sabiam especificar a medicação que utilizavam. Em relação a antecedentes familiares, oito pacientes relatavam história de DM, 27 de HA, um de câncer e um de nefropatia. A prevalência de FG reduzida foi de 12,6% (n = 470) e da HAS foi de 57% (n = 200). Quando foram consideradas as taxas de FG e avaliadas as prevalências nos diferentes estágios da DRC observou-se que 136 (28,9%) pacientes estavam no estágio 1, 275 (58,5%) em estágio 2, 58 (12,4%) em estágio 3 e 1 (0,2%) em estágio 4. A tabela 1 apresenta os dados demográficos e as características destes pacientes divididos em dois grupos de acordo com a taxa de FG. Observou-se que no grupo com taxa de FG ≥ 60 a idade média foi inferior à do grupo com taxa de FG ≤ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e houve menor prevalência de HA e de DM (p < 0,05) e não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo, presença de comorbidades, doenças anteriores e história familiar (p > 0,05).

Quando foram avaliados os pacientes que tiveram a PA verificada três vezes consecutivas e divididos em dois grupos de acordo com a taxa de FG observou-se que o grupo com taxa de FG ≤ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> apresentou PAS maior no momento da avaliação e maior prevalência de HAS (p < 0,05). A tabela 2 apresenta a comparação entre estes dois grupos.

Tabela 1 – Principais características dos 470 pacientes de acordo com a taxa de filtração glomerular

Variáveis	TFG ≤ 60 (n = 67)	TFG > 60 (n = 403)	Valor de P
Idade média	61,0 ± 11,6	45,4 ± 14,7	<0,0001*
Idade (anos)			
≤ 40	4 (6%)	153 (38%)	< 0,0001†
41-60	29 (43,3%)	180 (44,6%)	
> 60	34 (50,7%)	70 (17,4%)	
Sexo			
Masculino	22 (32,8%)	152 (37,7%)	0,4435†
Feminino	45 (67,2%)	251 (62,3%)	
Comorbidades			
DM	8 (11,9%)	20 (5,0%)	0,0255‡
HAS	20 (29,9%)	70 (17,4%)	0,0162†
Outras	5 (7,5%)	23 (5,7%)	0,7359‡
Doenças anteriores			
Litíase renal	4 (6%)	38 (9,4%)	0,3580†
ITU	5 (7,5%)	23 (5,7%)	0,7359‡
História Familiar			
DM	1 (1,5%)	7 (1,7%)	1,0000‡
HAS	4 (6,0%)	24 (6,0%)	1,0000‡
Outras	1 (1,5%)	1 (0,2%)	0,5301‡

DM = diabetes *mellitus*; HAS = hipertensão arterial sistêmica; ITU = infecção do trato urinário; TFG = taxa de filtração glomerular. \* Teste de Mann-Whitney; † Teste de Qui-quadrado; ‡ Teste Exato de Fisher.

Tabela 2 – Comparação entre os grupos com taxa de filtração glomerular ≤ 60 e > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> com relação aos níveis pressóricos e presença de hipertensão arterial.

Variáveis	TFG ≤ 60 (n = 37)	TFG > 60 (n = 163)	Valor de P
Idade média (anos)	61,2 ± 11	46,5 ± 15,1	<0,0001*
Scr (MG/dL) (média ± DP)	1,3 ± 0,2	0,9 ± 0,2	<0,0001*
TFG (média ± DP em mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	52,2 ± 6,8	81,8 ± 15,1	<0,0001*
PAS (mmHg), média ± DP	141,3 ± 26,1	130,8 ± 21,6	0,0107*
PAD (mmHg), média ± DP	83,5 ± 10	80,7 ± 12,0	0,1840*
Pacientes com HAS	25 (67,5%)	89 (54,5%)	0,0349†

Scr = creatinina sérica; TFG = taxa de filtração glomerular; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; \*Teste de Mann-Whitney; † Teste de Qui-quadrado.

## DISCUSSÃO

A influência da HA sobre o desenvolvimento das doenças cardiovasculares exige o reconhecimento de sua real distribuição nos distintos estados brasileiro<sup>22</sup>, estimando-se que aproximadamente 30 milhões de brasileiros são atingidos pela doença<sup>23</sup> e apenas um terço da população hipertensa tenha sua pressão controlada<sup>22</sup>. Vários estudos de base populacional foram realizados em diversos estados brasileiros nos últimos anos, observando-se prevalências entre 10,0% e 42,0%, de acordo com a região, subgrupo populacional e critério diagnóstico utilizado<sup>24</sup>. Estudo de Cesariño e col. avaliou 1.717 indivíduos, onde a prevalência de HAS foi de 25,2%<sup>20</sup>. Em estudo em Nobres, com 1003 participantes observou-se a prevalência de HA de 30,1%<sup>21</sup>. Outros estudos

realizados em diversas regiões do Brasil encontraram prevalência de HAS ao redor de 30%<sup>25-31</sup>. A prevalência da HAS no presente estudo foi de 57%, sendo superior em relação aos estudos mencionados. Acredita-se que a mobilização da Campanha pode ter atraído mais pacientes, sabidamente hipertensos, superestimando a prevalência neste estudo; entretanto estes dados são preocupantes, pois foram diagnosticados 24% de indivíduos hipertensos na amostra avaliada.

Aproximadamente 50% dos adultos norte-americanos com diagnóstico de HA estavam cientes de sua doença entre 1999 e 2004 e menos de dois terços estavam controlados<sup>32</sup>. A tendência do baixo controle da HA é observada em todo o mundo<sup>33</sup>. A taxa de controle da hipertensão é substancialmente menor em pacientes com DRC, particularmente naqueles com diabetes e DRC<sup>32,34</sup>. Quanto às taxas de controle da pressão arterial, observou-se em Goiânia<sup>35</sup> o percentual de 12,9%, em Cuiabá-MT<sup>36</sup> registrou-se a cifra de 16,6% e em Nobres a taxa de controle foi de 24,2%<sup>21</sup>. Dentre os 200 indivíduos incluídos neste estudo, 66 (33%) eram hipertensos prévios, sendo que 45 (68,1%) não apresentavam controle satisfatório da pressão arterial.

DM, HA e outras DCV são muito mais comuns em pessoas com DRC em relação aos que não apresentam essa condição. Em geral a prevalência dessas doenças cresce de acordo com o estágio da DRC. Isso é particularmente verdadeiro naqueles pacientes com hipertensão e outra doença cardiovascular. Segundo o estudo NHANES<sup>37</sup>, que avaliou adultos norte-americanos, 61%-66% dos participantes com taxa de filtração menor que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> possuíam HAS, aqueles com taxa de FG menor que 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> 83% apresentavam HAS comparativamente a 25% naqueles em que a taxa de FG era maior 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. O estudo ainda mostrou que dos participantes com taxa de FG menor que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, 39,8% apresentavam PAS  $\geq$  140 versus 13,9% daqueles com taxa de FG maior que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Esses dados do NHANES são concordantes com os do presente estudo, que observou que o grupo com taxa de FG  $\leq$  60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> apresentou PAS maior no momento da avaliação e maior prevalência de HAS ( $p < 0,05$ ).

Em estudo realizado com 7.549 pacientes, em que foi avaliada a função renal, utilizando dosagem da creatinina sérica, a média das idades dos indivíduos avaliados foi 56,2  $\pm$  17,6 anos, sendo 61,8% do sexo feminino, 1536 (20,3%) se encontravam no estágio 1, 4393 (58,2%) no estágio 2, 1.507 (20%) no estágio 3, 84 (1,1%) no estágio 4 e 29 (0,4%) no estágio 5<sup>38</sup>. Estes dados são concordantes com o presente estudo, onde a maioria dos pacientes encontrava-se nos estágios 2 e 3 da DRC.

A DRC é um problema de saúde pública mundial com aumento progressivo da sua incidência e prevalência, evolução desfavorável e alto custo. Infelizmente, a DRC é subdiagnosticada e subtratada, o que limita a implementação de intervenções precoces que possam prevenir ou retardar a sua evolução clínica. Em vista desse cenário, campanhas como "Dia Mundial do Rim" adquirem ainda maior importância<sup>39</sup>. O crescimento no número de pacientes dialíticos é preocupante e poderá implicar em elevados custos para o SUS<sup>40</sup>. Avanços nos estudos da história natural da doença têm evidenciado que os pacientes diagnosticados precocemente sobrevivem melhor na diálise<sup>14</sup>. A detecção precoce da DRC permite programar o início da terapia renal substitutiva em melhores

condições clínicas, com impacto na sobrevida destes pacientes<sup>3</sup>. Propõe-se como medida de diagnosticar-se precocemente a DRC e sem custo adicional, que haja uma recomendação a todos os laboratórios de análises clínicas brasileiras para que ao determinarem a concentração de creatinina sérica, emitam concomitantemente o valor da taxa de filtração glomerular. A partir da identificação precoce medidas nefroprotetoras que reduzam a velocidade de perda funcional e diminuam as complicações da doença podem ser tomadas, revertendo o modelo atual de evolução mais frequentemente para o óbito do que para diálise ou transplante<sup>13</sup>. Admite-se a existência de limitações metodológicas no presente estudo. Por exemplo, não se possuía elementos para diferenciar entre uma possível diminuição transitória da FG e DRC incipiente. Os dados não permitem inferir se os 12,6% avaliados com taxas de FG  $<$  60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> são ou não portadores de DRC, posto que a definição de DRC proposta pelo K/DOQI e endossada pela *National Kidney Foundation / Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) e *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)<sup>41</sup>, leva em consideração a presença de lesão renal (principalmente proteinúria persistente) associada ou não à diminuição da FG ( $<$  60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) por um período de três meses ou mais<sup>14</sup>. No entanto, é importante ressaltar que a campanha foi realizada em praça pública, sendo os participantes voluntários, o que limita a possibilidade de avaliação dos casos de insuficiência renal aguda e dados pessoais de reavaliação dos pacientes mostraram dados persistentes de FG reduzida nestes indivíduos. Além disso, a campanha provavelmente atraiu uma população mais idosa e com mais comorbidades, ou seja, pacientes sabidamente diabéticos e hipertensos, o que pode ter contribuído para uma prevalência maior de HAS e DRC.

## CONCLUSÃO

A DRC e a HAS apresentaram elevada prevalência. Novos estudos se fazem necessário para melhor entendimento e abordagem destas entidades de elevado risco cardiovascular e podem estimular o estabelecimento de estratégias de promoção de saúde e melhora nos programas de prevenção.

## REFERÊNCIAS

1. Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 649-60.
2. Bastos MG, Carmo WB, Abrita RR, et al. Doença renal crônica: problemas e soluções. J Bras Nefrol 2004;26(4):202-15.
3. Bastos RMR, Bastos MG, Teixeira MTB. A doença renal crônica e os desafios na atenção primária à saúde e sua detecção precoce. Revista APS 2007;10(1):46-55.
4. Armstrong T, Bonita R. Capacity building for an integrated non-communicable disease risk factor surveillance system in developing countries. Ethn Dis 2003;13(2):13-8.
5. Lessa I. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância. Ciênc Saúde Coletiva 2004;9:931-43.
6. Ostchega Y, Yoon SS, Hughes J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control-- continued disparities in adults: United States, 2005-2006. NCHS Data Brief 2008;3(1):1-8.
7. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007;298(17):2038-47.

8. Sesso RCC, Lopes AA, Thome FS, et al. Censo Brasileiro de Diálise, 2009. *J Bras Nefrol* 2010;32(4):380-4.
9. Malekmakan L, Haghpanah S, Pakfetrat M, et al. Causes of chronic renal failure among Iranian hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(3):501-4.
10. Agarwal SK, Srivastava RK. Chronic kidney disease in India: challenges and solutions. *Nephron Clin Pract* 2009;111(3):c197-203.
11. Wakai K, Nakai S, Kikuchi K, et al. Trends in incidence of end-stage renal disease in Japan, 1983-2000: age-adjusted and age-specific rates by gender and cause. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(8):2044-52.
12. Peres LA, Biela R, Herrmann M, et al. Epidemiological study of end-stage kidney disease in western Parana. An experience of 878 cases in 25 years. *J Bras Nefrol* 2010;31(1):49-54.
13. Bastos MG. Identificação da doença renal crônica na comunidade. *J Bras Nefrol* 2008;30(4):232.
14. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):S1-S266.
15. Bastos RMRB, Bastos MG. Tabela de cálculo imediato de filtração glomerular. *J Bras Nefrol* 2005;27(1):40-3.
16. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2011;89(3):e24-e79.
17. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(1):1-51.
18. Williams B. The year in hypertension. *JACC* 2010;55(1):66-73.
19. 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.*
20. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JFV, et al. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São Jose do Rio Preto. *Arq Bras Card* 2008;91(1):31-5.
21. Rosario TM, Scala LC, Franca GV, et al. Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres, MT. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(6):622-8.
22. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, et al. Prevalence, awareness, and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 2004;83(5):424-8.
23. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas da Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília; 2002.
24. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens* 2001;8(4):383-92.
25. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, et al. Prevalência de hipertensão e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. Estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol* 1994;63(6):473-9.
26. Gus I, Fischmann A, Medina C. Prevalência dos fatores de risco da doença arterial coronariana no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(5):478-83.
27. Freitas OC, Carvalho FR, Neves JM, et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica na população urbana de Catanduva, SP. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(5):9-15.
28. Ala L, Gill G, Gurgel R, et al. Evidence for affluence-related hypertension in urban Brazil. *J Hum Hypertens* 2004;18(11):775-9.
29. Souza LJ, Gicovate Neto C, Chalita FEB, et al. Prevalência de obesidade e fatores de risco cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro. *Arq Endocrinol Metab* 2003;47(6):669-76.
30. Lessa I, Magalhães L, Araújo MJ, et al. Hipertensão na população adulta de Salvador (BA), Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(6):747-56.
31. Castro RA, Moncau JE, Marcopito LF. Hypertension prevalence in the city of Formiga, MG, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(3):334-9.
32. Sarafidis PA, Li S, Chen SC, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med* 2008;121(4):332-40.
33. Bakris GL, Ritz E. The message for World Kidney Day 2009: Hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(3):695-7.
34. Sarafidis PA, Bakris GL. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2008;10(2):130-9.
35. Jardim PC, Gondim Mdo R, Monego ET, et al. High blood pressure and some risk factors in a Brazilian capital. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(4):452-7.
36. Cassanelli T. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Cuiabá-MT: estudo de base populacional [Dissertação]. Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso. Cuiabá-MT, 2005.
37. US Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
38. Batista LKC, Pinheiro HS, Fuchs RC, et al. Manuseio da doença renal crônica em pacientes com hipertensão e diabetes. *J Bras Nefrol* 2005;27(1):8-14.
39. Pinto OS, Silva FJ, Munch ECSM, et al. Inadequabilidade da creatinina sérica na identificação precoce da disfunção renal. *J Bras Nefrol* 2004;26(4):196-201.
40. Oliveira MB, Romão Jr JE, Zatz R. End-stage disease in Brazil: Epidemiology, prevention, and treatment. *Kidney Int* 2005;68(Suppl 97):82-6.
41. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, et al. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis—a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis* 2009;53(6):915-20.

# Importância da fisioterapia na conscientização e aprendizagem da contração da musculatura do assoalho pélvico em mulheres com incontinência urinária\*

## *Importance of physical therapy in learning and awareness of contraction pelvic floor muscles in women with urinary incontinence*

Soraia Fernandes das Neves Glisoi<sup>1</sup>, Paola Girelli<sup>2</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A incontinência urinária (IU) é uma disfunção comum nas mulheres. Um dos fatores causadores deste quadro é a falta de conhecimento e controle da musculatura do assoalho pélvico. A fisioterapia atuará na conscientização e aprendizagem da contração desta musculatura através da cinesioterapia, orientações e eletroterapia. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da fisioterapia na conscientização e aprendizagem da contração da musculatura do assoalho pélvico em mulheres com IU.

**MÉTODO:** Dez mulheres, com idade de 37 a 70 anos, realizaram 8 sessões de fisioterapia com duração de 40 minutos no Hospital da Mulher. Foi realizada avaliação inicial, cinesioterapia, treino funcional da musculatura e *biofeedback* Perina®, sendo repetida a avaliação inicial ao término do estudo.

**RESULTADOS:** Significância estatística ( $p < 0,024$ ) entre a avaliação funcional do assoalho pélvico (AFA) inicial (média  $3,0 \pm 0,943$ ) e final (média  $3,9 \pm 0,316$ ). Aumento significativo no valor do *biofeedback* em relação a média inicial (11,22 para 19,040) com  $p < 0,003$ . O questionário de qualidade de vida mostrou uma redução significativa ( $p < 0,029$ ) nos valores com média inicial de 16,70/8,60 inicial e final, respectivamente. Uma melhora de 80% a 90% em consciência e controle da contração bem como informações de satisfação e indicação do tratamento em 100% das pacientes.

**CONCLUSÃO:** A fisioterapia é eficaz no tratamento da incontinência urinária, diminuindo a perda, melhorando a consciência, controle e força do assoalho pélvico e conseqüentemente melhora

da qualidade de vida destas pacientes que se tornam mais confiantes e seguras.

**Descritores:** Assoalho pélvico, Conscientização, Fisioterapia, Incontinência urinária.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Urinary incontinence (UI) is a common disease in women. One of the factors causes this situation is the lack of knowledge and control of the pelvic floor muscles. The Physical therapy will work to raise awareness and learning of the contraction of these muscles through electrical stimulation, exercises and instructions. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of physiotherapy in the learning and awareness of the pelvic floor muscles in women with UI.

**METHOD:** Ten women 37-70 years, Women's Hospital patients subjected to eight physiotherapy sessions lasting 40 minutes. Was performed an initial assessment, kinesiotherapy, muscular and functional training and *biofeedback* Perina®, repeating the initial assessment at the end of the study.

**RESULTS:** Statistical significance ( $p < 0.024$ ) between the initial pelvic floor functional evaluation AFA (mean  $3.0 \pm 0.943$ ) and final (mean,  $3.9 \pm 0.316$ ). Significant increase in value of *biofeedback* in relation to initial mean (11.22 to 19.040) with  $p < 0.003$ . The quality of life questionnaire showed a significant reduction ( $p < 0.029$ ) us values with an average initial and final 16.70/8.60 respectively. An improvement of 80% to 90% in awareness and control of contraction, as well as information about treatment satisfaction in 100% of patients.

**CONCLUSION:** The physical therapy is effective in treating urinary incontinence, reducing the loss by increasing the awareness, control and the strength of the pelvic floor, thereby improving the quality of life of these patients become more confident and secure.

**Keywords:** Awareness, Pelvic floor, Physiotherapy, Urinary incontinence.

### INTRODUÇÃO

O assoalho pélvico feminino está dividido em três porções sendo elas: anterior (bexiga e uretra), média (vagina) e posterior (reto). É composto por estruturas de sustentação: fâscias pélvicas (ligamento pubo-vesical, redondo do útero, uterossacro e ligamento cervical transverso), diafragma pélvico (músculo eleva-

1. Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Santo André, SP, Brasil

2. Especialista em Saúde da Mulher no Climatério pela Universidade de São Paulo (USP). Docente da Disciplina de Fisioterapia Aplicada em Uroginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Santo André, SP, Brasil

Apresentado em 09 de agosto de 2011

Aceito para publicação em 10 de novembro de 2011

Endereço para correspondência:

Soraia Fernandes das Neves Glisoi

Rua Carlos de Campos, 436 – Parque São Vicente

09371-310 Mauá, SP.

Fone: (11) 2312-9216

E-mail: soraiafernandes\_16@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

do ânus) e diafragma urogenital (músculo bulbocavernoso, transverso superficial e isquiocavernoso). Quanto à composição das fibras, 70% são do tipo I (lenta) e 30% do tipo II (rápida). Todas essas estruturas são essenciais no suporte e manutenção dos órgãos pélvicos em suas posições fisiológicas e como estão muito próximas e interligadas é comum encontrar dificuldade na identificação de alterações/fraqueza do assoalho pélvico; o que complica o seu tratamento<sup>1-3</sup>.

A incontinência urinária (IU) é definida pela Sociedade Internacional de Continência (ICS) como qualquer perda involuntária de urina, podendo acometer até 50% das mulheres em alguma fase de suas vidas<sup>4</sup>. Os tipos de IU encontrados são: por esforço (perda involuntária de urina mediante aumentos súbitos de pressão), de urgência (relacionada com a bexiga hiperativa, vontade incontável de urinar e episódios de noctúria e polaquíúria) e mista (situação resultante da combinação da incontinência urinária de esforço (IUE) e urgência (IUU)<sup>5,6</sup>. Segundo a ICS o manuseio inicial da IU deve ser feito através de uma minuciosa anamnese (incluindo exame físico, qualidade de vida, testes e questionários específicos). Após definido o tipo de IU, o tratamento de recomendação grau A são as intervenções no estilo de vida e o treinamento da musculatura do assoalho pélvico (AP) através dos recursos oferecidos pela fisioterapia<sup>7</sup>.

O treinamento da contração da musculatura do assoalho pélvico auxilia no fechamento uretral, pois aproxima e eleva a musculatura além de aumentar o recrutamento das fibras tipos I e II e estimular a função da contração simultânea do diafragma pélvico evitando a perda de urina e distopias genitais. Segundo estudos, para que haja hipertrofia dessa musculatura é necessário um período de tratamento de no mínimo 3 meses. O sucesso do tratamento depende da compreensão dos comandos dados pelo fisioterapeuta e conscientização da localização destes músculos. Além disso, deve haver aceitação, motivação e incorporação dos exercícios de contração às atividades do dia a dia<sup>8-10</sup>. Muitas mulheres são incapazes de realizar a contração do AP somente através de comandos verbais, sendo muito comum a realização da manobra invertida ou a contração simultânea de músculos como glúteo, adutores de quadril e musculatura abdominal. Esse fato reforça a necessidade do acompanhamento e orientação realizados por um fisioterapeuta<sup>8</sup>.

Através de instrumentos como a avaliação funcional do assoalho pélvico (AFA) é possível graduar de forma subjetiva o grau de força do assoalho pélvico. Para avaliar é necessário realizar a palpação bidigital (dedos indicador e médio) nos dois terços distais da vagina solicitando a contração desta musculatura. A classificação é realizada em graus sendo: 0 – sem função perineal objetiva, mesmo durante palpação; 1 – função perineal objetiva ausente, contração reconhecível somente à palpação; 2 – função perineal objetiva débil, contração reconhecível à palpação; 3 – função perineal objetiva presente e resistência opositora não mantida mais do que cinco segundos à palpação e 4 – função perineal objetiva presente e resistência opositora mantida mais do que cinco segundos à palpação<sup>11</sup>. Outro recurso utilizado para avaliar o assoalho pélvico, porém de forma objetiva é o aparelho *biofeedback* Perina (perineômetro de pressão) que tem como objetivo registrar os potenciais de ação das contrações musculares do assoalho pélvico traduzindo sua intensidade através de sinais

visuais. Esses sinais aumentam à medida que as contrações se tornam mais eficazes proporcionando um *feedback* ao paciente que conseguirá a partir dessas informações controlar sua contração aumentando ou diminuindo-a<sup>12</sup>. A cinesioterapia para a musculatura do assoalho pélvico tem papel importante já que preconiza a rearmonização e re-educação da mesma através de contrações isoladas desses músculos associadas com posicionamento adequado da pelve e respiração adequada. Através de diferentes posturas é possível recrutar de forma mais fácil ou mais difícil músculos específicos aumentando o controle e consciência da mulher sobre os mesmos<sup>13</sup>.

Um dos grandes impactos gerados pela IU está na qualidade de vida (QV) das mulheres. É indispensável à formulação e aplicação de questionários de QV específicos com objetivo de avaliar a eficácia dos tratamentos aplicados e intensidade do problema para cada paciente. Ao realizar uma revisão sobre qualidade dos questionários específicos, o *King's Health Questionnaire (KHQ)* recebeu grau A sendo altamente recomendável em desfechos clínicos e pesquisas, tanto em população masculina quanto em feminina. O questionário avalia percepção geral de saúde, impacto da incontinência, limitações de atividades diárias, limitações sociais, relacionamento pessoal, emoções e sono/disposição além de alguns sintomas urinários. Para cada resposta é atribuído um valor numérico somado e avaliado por domínios. As respostas variam de acordo com a intensidade da queixa (de 0 a 3) sendo a pontuação classificada de zero a 100 (quanto maior o resultado pior a QV)<sup>14,15</sup>.

A ICS assim como diversas normas recomenda que a fisioterapia seja a primeira opção de tratamento em caso de IUE, por ser um método não invasivo, de baixo custo e sem efeitos colaterais. Além disso, 50% das cirurgias de IU poderiam ter sido evitadas se fossem realizados exercícios do assoalho pélvico. Para a IU de urgência, o tratamento é farmacológico e fisioterapêutico. Sendo assim, este estudo colabora para comprovação da eficácia dos tratamentos oferecidos pela fisioterapia, mostrando que é possível diminuir e/ou curar a IU em poucas sessões<sup>16,17</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da fisioterapia na conscientização e aprendizagem da contração da musculatura do assoalho pélvico em mulheres com IU através de orientações em consultório, utilização do *biofeedback*, execução de exercícios terapêuticos e domiciliares, observando se houve melhora na contratilidade da musculatura após intervenção fisioterapêutica e investigando a importância de realizar um trabalho de conscientização e treinamento da musculatura do AP na melhora dos sintomas uroginecológicos, além de avaliar se houve melhora na QV dessas pacientes após execução das sessões.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC (protocolo nº 146/2010), realizou-se este estudo experimental quantitativo composto por 10 pacientes com idade entre 30 e 70 anos, com diagnóstico de IU do Hospital da Mulher localizado na cidade de Santo André.

Os critérios de inclusão foram mulheres com diagnóstico de IU e qualquer grau na AFA. Os critérios de exclusão foram presença de disfunções uroginecológicas resultantes de lesões neurológicas, quadros de infecção uroginecológica referida, realização de cirur-

gia ginecológica recente, mulheres com prolapso genitais, tabagistas e com distúrbios que dificultassem a compreensão dos comandos durante o tratamento fisioterapêutico. Todas as pacientes incluídas assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, sendo previamente informados sobre os procedimentos realizados, no período de agosto a novembro, composto por 2 sessões semanais com duração de 40 minutos cada, totalizando 8 sessões. Na primeira sessão as pacientes foram submetidas a uma ficha de avaliação em uroginecologia com questões sobre antecedentes obstétricos e urológicos (paridade, tipos de parto, cirurgias urológicas prévias, tempo de perda urinária e situações de perda); a seguir foi aplicado em forma de entrevista o KHQ para avaliação dos diferentes aspectos da IU. A anamnese física constou de inspeção da musculatura do assoalho pélvico (mucosa, coloração, presença de prolapso, roturas e cicatrizes), avaliação da contração dos músculos do assoalho pélvico (contração adequada ou inadequada, uso de musculatura acessória e apneia durante a contração) e observação de perda urinária em posição ginecológica quando submetida a situações de aumento de pressão abdominal. Outro recurso utilizado para avaliação da consciência e contração do assoalho pélvico foi o perineômetro de pressão *miوفيدback* Perina®, onde foram aferidas 3 medidas (com sustentação de 5 segundos cada). As sessões subsequentes foram compostas por treinamento funcional da musculatura do assoalho pélvico através de exercícios de contração rápida, com sustentação e associado a aumento de pressão abdominal nas posições de decúbito dorsal, sentada, agachada e em ortostatismo; exercícios para cintura pélvica, contração do assoalho pélvico associada à respiração e fortalecimento de musculatura adutora de quadril, abdominal e glútea e orientações através de entrega de folheto com exercícios domiciliares. Na 8ª sessão as pacientes foram reavaliadas através do KHQ final, AFA e *miوفيدback* Perina além da aplicação de um questionário de satisfação com o tratamento.

Foi realizada análise descritiva das variáveis com a distribuição de frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas, médias e desvio-padrão e mediana e intervalos interquartis para as variáveis contínuas. O teste não paramétrico de Wilcoxon foi utilizado para comparação das variáveis da AFA (avaliando medidas repetidas). Para comparação entre os valores do *biofeedback* e dos escores do KHQ foi utilizado o teste T-pareado. Os resultados foram considerados significativamente estatísticos quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A amostra em estudo foi composta por 10 mulheres com diagnóstico de IU. A idade variou de 37 a 70 anos (média  $52,4 \pm 11,78$  anos). Quanto ao tempo de alterações urinárias houve uma variação de 1 a 12 anos (média de  $4,9 \pm 4,79$ ). Em relação ao número de gestações por mulher observou-se média de 2,8 partos, sendo que 92% do tipo normal e 8% cesariana. Foi verificado que em 100% dos partos normais optou-se pela realização de episiotomia.

As porcentagens do tipo de IU, menopausa e prática de atividade física estão representadas nos gráficos 1 e 2.

Com o intuito de verificar melhora na AFA das pacientes foi utilizado do teste de Wilcoxon para avaliar medidas repetidas (devido AFA2 ser não paramétrico). Houve melhora da média

inicial  $3,00 \pm 0,943$  em relação a final  $3,90 \pm 0,316$  ( $p < 0,024$ ) estatisticamente significativa.

Para avaliação dos valores do *biofeedback* Perina e dos escores do KHQ foi utilizado o teste T-pareado. Com relação ao *biofeedback*, a média final foi superior a final com significância estatística; já os valores do KHQ apresentaram redução da média inicial em relação à final apresentando significância estatística (Tabela 1).

A avaliação dos sintomas urinários apontou redução em sintomas como: IUE, noctúria, urgência miccional e urge-incontinência. Em relação à frequência miccional não foi observada melhora considerável (Tabela 2).

Quanto à satisfação em relação ao tratamento 50% das pacientes classificaram o atendimento como muito bom e 50% como bom; em relação à melhora da perda urinária comparada ao início do tratamento 80% referiu melhora completa e 20% referiu melhora parcial. Quando questionadas sobre a consciência sobre o que é o assoalho pélvico 90% afirmou ter completa consciência *versus* 10% que referiu consciência parcial. A respeito do controle e relaxamento voluntário da musculatura do AP 80% referiu controle total *versus* 20% com controle parcial. Todas as pacientes do estudo, indicariam o tratamento fisioterapêutico para outras mulheres com o mesmo problema e 80% das pacientes não realizariam procedimento cirúrgico para incontinência após o tratamento fisioterapêutico, sendo que 20% realizariam procedimento cirúrgico por motivo estético.

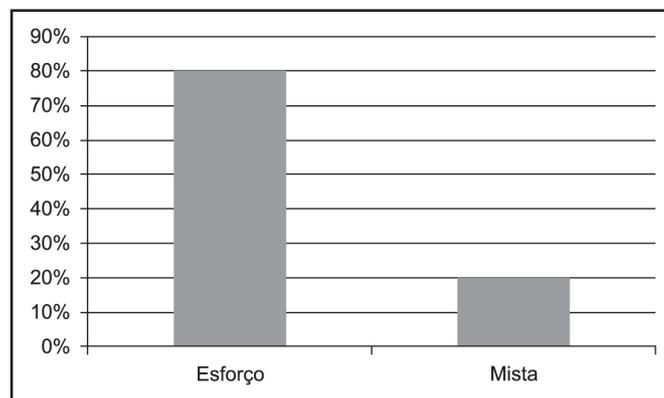


Gráfico 1 – Tipos de incontinência urinária encontrados nas mulheres estudadas

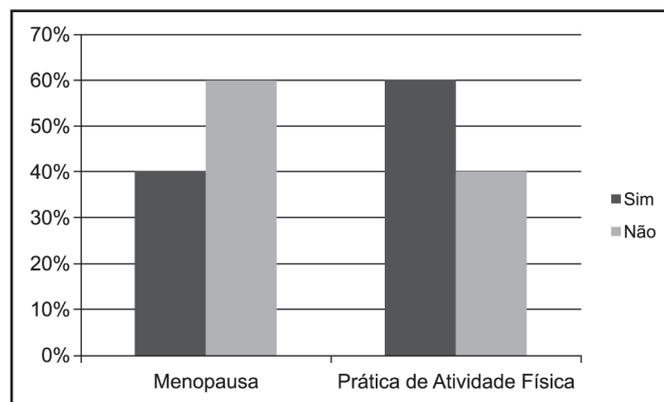


Gráfico 2 – Prática de atividade física e menopausa nas mulheres estudadas

Tabela 1 – Comparação entre os valores médios, mínimo e máximo  $\pm$  desvio-padrão iniciais e finais das variáveis *Biofeedback* e KHQ

Variáveis	Valores Médios Iniciais	Valores Médios Finais	Mínimo	Máximo	Valor de p
<i>Biofeedback</i> (mmHg)	11,22 $\pm$ 10,04	19,04 $\pm$ 14,64	2,9	46,4	0,003
KHQ	16,70 $\pm$ 5,90	8,60 $\pm$ 6,45	0	29	0,029

mmHg = milímetros de mercúrio; KHQ = *King's Health Questionnaire*

Tabela 2 – Sintomas urinários referidos pelas pacientes antes e depois do tratamento

		Um Pouco %	Mais ou Menos %	Muito %
Aumento da frequência urinária	Antes	30	60	10
	Depois	30	50	10
Noctúria	Antes	40	50	10
	Depois	50	30	0
Urgência miccional	Antes	30	30	20
	Depois	30	10	0
Urge-incontinência	Antes	50	30	10
	Depois	20	10	0
Incontinência urinária de esforço	Antes	50	0	40
	Depois	60	0	0

## DISCUSSÃO

A amostra foi caracterizada por pacientes com idade média de 52,4 anos não sendo comparada com outros estudos já que existe grande variabilidade da incidência de acordo com a faixa etária dos grupos estudados. Um estudo realizado em 2002 comprovou que uma em cada quatro mulheres com idade entre 30 e 59 anos apresentaram IU<sup>16</sup>. Quanto ao tempo de alterações uroginecológicas observou-se média de 4,9 anos o que indica dificuldade e demora na procura por tratamento adequado. Estudo realizado com 456 mulheres apontou 35% de queixas de perda urinária por esforço, no entanto apenas 59% dessas mulheres procuraram tratamento adequado, sendo o principal motivo o fato de acharem que os sintomas não merecem atenção<sup>19</sup>.

Observou-se na mesma amostra média de 2,8 gestações para cada mulher, sendo 92% parto normal com episiotomia *versus* 8% de cesariana, dados que corroboram com estudo realizado com mulheres climatéricas de uma unidade básica de saúde onde a incidência encontrada foi de 72,5% de parto normal com episiotomia *versus* 27,5% de cesariana<sup>20</sup>. Outros estudos apontam que a ocorrência da IU é maior durante a gestação (57,5%) do que no pós-parto (13,7%), sugerindo que a gestação, mais do que o parto, está relacionada com a IU<sup>21</sup>. A prevalência se eleva com o aumento da paridade, tempo de pós-parto e tipo de parto<sup>22</sup>. Quanto à relação da IU e o parto normal estudos demonstram incidência quatro vezes maior da hiperatividade do detrusor em mulheres submetidas a parto exclusivamente via vaginal, sugerindo que o trauma do parto possa estar associado ao desencadeamento de sintomas como a urge-incontinência. Em estudo envolvendo 943 primíparas, os autores relataram o surgimento da urge-incontinência em 16,2% das mulheres após o parto vaginal<sup>23,24</sup>. Entre os sintomas urinários encontrados no presente estudo a urge-incontinência esteve presente em 70% das pacien-

tes estudadas sendo que uma delas referiu aumento deste sintoma logo após o parto.

Em relação aos tipos observou-se predomínio da IUE (80%), seguida por incontinência urinária mista (20%) que coincide com um estudo realizado com australianas de 35 a 64 anos onde 55% apresentavam IUE, 31% IU mista e 10% urge-incontinência<sup>25</sup>. Em contrapartida, estudo realizado com 164 mulheres internadas no setor de ginecologia e urologia de dois hospitais escola de Campinas apontou 57,9% de IUM, seguido de 32,3% de IUE e 9,8% de IUU. Tais dados classificam a IU baseados apenas na queixa clínica o que justifica os resultados diferenciados<sup>26</sup>.

O presente estudo foi composto 30% de pacientes na menopausa e 70% de pacientes no período de menacme (idade média de 42,8 anos), vários estudos nacionais apontam que a queixa de IUE ocorre em média entre mulheres mais jovens, com média de idade de 44,9 anos, enquanto a incontinência urinária mista e a IU de urgência predominaram nas mulheres com média de idade maior, fator este que também justifica os resultados quanto ao tipo de IU encontrados<sup>26</sup>.

A dificuldade em contrair isoladamente os músculos do assoalho pélvico foi o maior desafio encontrado. Estudo comparando um grupo de mulheres continentais (n = 50) com um de incontinentes (n = 51) observou que 29% das mulheres incontinentes eram capazes de interromper o jato urinário, *versus* 80% das continentais, mostrando assim a necessidade de uma conscientização da existência e da função do assoalho pélvico. Resultados semelhantes foram obtidos ao se comparar pacientes com IUE e de urgência, observando pior função perineal nas com IU de urgência. Somente 40% das mulheres atendidas nas clínicas ginecológicas são capazes de contrair voluntariamente os músculos pélvicos<sup>27,28</sup>. Através da orientação do que são, onde ficam e para que servem os músculos do assoalho pélvico associado à execução da cinesioterapia houve melhora da AFA média inicial de 3 e média final de 3,90. Em 1998 autores verificaram que a simples contração voluntária do assoalho pélvico durante a tosse, em mulheres com IU leve ou moderada, melhorava a perda urinária<sup>29</sup>. Assim como houve melhora na AFA, foi observada melhora na ativação pressórica do assoalho pélvico em todas as pacientes média de 11,22 para 19,040 mmHg. Através da aplicação de um protocolo de cinesioterapia associado ao *biofeedback*, um estudo comprovou um aumento de 3 para 4 na AFA e de 181,27 para 194,18 mmHg no perineômetro de pressão<sup>30</sup>.

Todas as pacientes foram orientadas durante o tratamento através de guias com exercícios domiciliares a continuarem executando os exercícios mesmo após alta fisioterapêutica, já que a manutenção é essencial para evitar recidivas do quadro de incontinência. Quanto a este assunto, estudo realizado mostra que existe uma relação de dependência entre os efeitos benéficos dos exercícios perineais e a continência urinária, ou seja, a recidiva de perda urinária é maior nas pacientes que não seguem adequadamente o protocolo de exercícios<sup>31</sup>.

O tempo de tratamento reduzido apresentado neste estudo (8 sessões) desafia as recomendações e aplicações encontradas na literatura. Um estudo aponta que o tratamento de IUE envolve de 4-6 meses de tratamento<sup>16</sup>. Outro estudo realizado com 83 mulheres acima de 65 anos preconizou o tratamento para IU em 20 semanas observando melhora importante através do treinamento do AP<sup>32</sup>. Em 2009 um estudo multicêntrico propôs o tratamento para IUE grave com cinesioterapia para o AP através de 9-18 sessões num período de 6 meses<sup>33</sup>. O presente estudo comprovou que com apenas 8 sessões de fisioterapia já podem ser observados diminuição e/ou cura dos sintomas e queixas de perda urinária. Esta informação é extremamente importante tanto para as políticas de saúde quanto para a adesão das pacientes e estímulo para continuidade do tratamento.

Em relação à QV avaliada através do KHQ, observou-se redução significativa no escore dos domínios antes e após o tratamento com média inicial de 16,70 para média final de 8,60. Estudo com 26 mulheres constatou diminuição significativa em relação à percepção da saúde, impacto da incontinência, limitação das atividades diárias, limitação das atividades físicas, limitações sociais, emoções, sono/energia e medidas de gravidade após tratamento fisioterapêutico. O único item sem resultado significativo foi o de relações pessoais, sendo atribuído à dificuldade em abordar assuntos pessoais e familiares pelas pacientes<sup>34</sup>. Outro estudo demonstrou que mesmo após um ano de tratamento o questionário de qualidade de vida se manteve significativamente melhor. Isto porque a conscientização e treinamento da musculatura do assoalho pélvico propiciam maior controle urinário e segurança, ou seja, estas pacientes se sentem menos preocupadas com eventuais episódios de incontinência o que reflete positivamente na execução das atividades físicas e de vida diária, além da redução de medidas de prevenção (como uso de absorventes e troca constante de roupa íntima)<sup>35</sup>. Quanto aos sintomas urinários foi constatada redução em relação à noctúria urgência miccional, urge-incontinência e IUE. Num estudo de 2007 após o tratamento, os sintomas irritativos como aumento da frequência urinária, noctúria e urgência também incomodavam menos ou então não estavam presentes, o que também é esperado com a realização dos exercícios do assoalho pélvico associados ao *biofeedback*<sup>34</sup>.

## CONCLUSÃO

Foi possível observar que a fisioterapia tem papel fundamental na reabilitação do assoalho pélvico, diminuindo e até mesmo eliminando a perda urinária. O papel do fisioterapeuta não se restringe apenas na aplicação das técnicas específicas para o tratamento, sendo imprescindível sua atuação na conscientização do que é o assoalho pélvico e qual a sua função além do treinamento para controle voluntário da contração e relaxamento deste sempre relacionando a contração a uma função.

As pacientes do estudo questionário apresentaram melhora significativa na AFA, valores do *biofeedback* Perina e KHQ em apenas oito sessões o que comprova que uma terapia, em sua fase inicial, deve estar embasada em programas de conscientização e aprendizagem. Se a paciente aderir e entender o objetivo do tratamento este se torna mais rápido e com melhores resultados.

A fisioterapia é eficaz no tratamento da IU diminuindo a perda,

melhorando a força do assoalho pélvico, promovendo consciência e função para esta musculatura além de proporcionar melhora na qualidade de vida das pacientes que se sentem mais seguras e confiantes para execução de tarefas do dia a dia.

## REFERÊNCIAS

1. Healy JC, Halligan S, Reznick RH, et al. Patterns of prolapse in women with symptoms of pelvic floor weakness: assessment with MR imaging. *Radiology* 1997;203(1):77-81.
2. Nolasco J, Martins L, Berquo M, et al. Cinesioterapia no fortalecimento muscular do assoalho pélvico feminino. *F&T* 2007;56(10):14-8.
3. Haddad JM, Ribeiro RM, Carvalho FM. Avaliação clínica de mulheres com incontinência urinária de esforço tratadas com cone vaginal. *Rev Unorp* 2010;5(12):25-47.
4. Monteiro MVC, Filho ALS. Incontinência urinária. In: Baracho E. *Fisioterapia Aplicada à Obstetrícia, uroginecologia, e aspectos da mastologia*. 4<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 280-1.
5. Botelho F, Silva C, Cruz F. Incontinência urinária feminina. *Rev Acta Urológica* 2007;24(1):79-82.
6. Dannecker C, Friese K, Stief C, et al. Urinary incontinence in women: part 1 of a series of articles on incontinence. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(24):420-6.
7. Neumann P, Morrison S. Physiotherapy for urinary incontinence. *Australian Family Physician* 2008;37(3):118-21.
8. Felicíssimo MF, Carneiro MM, Souza ELBL, et al. Fatores limitadores à reabilitação da musculatura do assoalho pélvico em pacientes com incontinência urinária de esforço. *Acta Fisiátrica* 2007;14(4):233-6.
9. Sung MS, Hong JY, Choi YH, et al. FES-biofeedback versus intensive pelvic floor muscle exercise for the prevention and treatment of genuine stress incontinence. *J Korean Med Sci* 2000;15(3):303-8.
10. Moreno AL. Fisioterapia em Uroginecologia. In: Moura RVZ, Costa TPB. *Avaliação do grau de força do assoalho pélvico em mulheres com anorgasmia secundária*. Monografia (Graduação). Universidade da Amazônia. Belém: 2006. p. 32-40.
11. Amaro JL, Haddad JM, Trindade JCS, et al. Reabilitação do assoalho pélvico nas disfunções urinárias e anorretais. São Paulo: Segmento Farma; 2005. p. 67-75.
12. Manual de operação. 3<sup>a</sup> ed. Piracicaba: Quarck Produtos Médicos; 2001.
13. Matheus LM, Mazzari CF, Mesquita RA, et al. Influência dos exercícios perineais e dos cones vaginais, associados à correção postural, no tratamento da incontinência urinária feminina. *Rev Bras Fisioter* 2006;10(4):387-92.
14. Dias RC, Baracho E. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. In: Baracho E. *Fisioterapia aplicada à obstetrícia, uroginecologia e aspectos da mastologia*. 4<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 443-53.
15. Fonseca ESM, Camargo ALM, Castro RA, et al. Validação do questionário de qualidade de vida (King's Health Questionnaire) em mulheres brasileiras com incontinência urinária. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006;27(5):235-42.
16. The 3rd International Consultation on Incontinence. Recommendations of International Scientific Committee: Evaluation and Treatment of Urinary Incontinence, Pelvic Organ Prolapse and Faecal Incontinence 2005;26-9.
17. Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, et al. EAU Guidelines on urinary incontinence. *Actas Urol Esp* 2011;35(7):373-88.
18. Cesare AP, Petricelli CD. Incontinência urinária. Prevenção é a

- solução. *Rev Fisioter* 2002;7(31):23-8.
19. Guarisi T, Pinto Neto AM, Osis MJ, et al. Procura de serviço médico por mulheres com incontinência urinária. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001;23(7):439-43.
  20. Marques KSF, Freitas PAC. A cinesioterapia como tratamento da incontinência urinária na unidade básica de saúde. *Fisioter Mov* 2005;18(4):63-7.
  21. Scarpa KP, Herrmann V, Palma PCR, et al. Sintomas do trato urinário inferior três anos após o parto: estudo prospectivo. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30(7):355-9.
  22. Higa R, Lopes MHB, Reis MJ. Fatores de risco para incontinência urinária na mulher. *Rev Esc Enferm USP* 2008;42(1):187-92.
  23. Guarisi T, Pinto Neto AM, Herrmann V, et al. Urodynamics in climacteric women with urinary incontinence: correlation with route of delivery. *J Int Urogynecol* 2002;13(6):366-71.
  24. Fenner DE, Genberg B, Brahma P, et al. Fecal and urinary incontinence after vaginal delivery with anal sphincter disruption in an obstetrics unit in the United States. *J Obstet Gynecol* 2003;189(6):1543-9.
  25. O'Brien J, Austin M, Sethi P, et al. Urinary Incontinence: prevalence, need for treatment, and effectiveness of intervention by nurse. *J Br Med* 1991;303(6813):1308-12.
  26. Lopes MHB, Higa R. Restrições causadas pela incontinência urinária à vida da mulher. *Rev Esc Enferm USP* 2005;40(1):34-41.
  27. Moreira ECH. Valor da avaliação objetiva e subjetiva no diagnóstico da incontinência urinária feminina: correlação com a força muscular do assoalho pélvico. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual Paulista. São Paulo:1999. p. 1-124.
  28. Shepherd AM, Montgomery E, Anderson RS. Treatment of genuine stress incontinence with a new perineometer. *Physiotherapy* 1983;69(4):113-6.
  29. Miller JM, Ashton-Miller JA, DeLancey JO. A pelvic muscle pre-contraction reduce laugh-related uriveles in selected women with meld. *J Geriatr* 1998;46(1):870-7.
  30. Mourão CM, Pina RC, Wanderley TJ. Avaliação dos efeitos do tratamento do assoalho pélvico com utilização do miofeedback Perina em mulheres. Monografia (Graduação). Universidade da Amazônia. Amazonas: 2006, p. 1-48.
  31. Lopes C, Costa P, Marés P. Rééducation périneo-sphinctérienne de L' Incontinence féminine. In: Pélissier J, Lopes C, Costa P, et al. Rééducation vésico-sphinctérienne et ano-rectale. Paris:Masson 1992. p. 239-44.
  32. Sherburn M, Bird M, Carey M, et al. Incontinence improves in older women after intensive pelvic floor muscle training: an assessor-blinded randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2011;30(3):317-24.
  33. Labrie J, van der Graaf Y, Buskens E, et al. Protocol for Physiotherapy Or TVT Randomised Efficacy Trial (PORTRET): a multicentre randomised controlled trial to assess the cost-effectiveness of the tension free vaginal tape versus pelvic floor muscle training in women with symptomatic moderate to severe stress urinary incontinence. *BMC Womens Health* 2009;9(24):1-9.
  34. Rett MT, Simões JA, Herrmann V, et al. Qualidade de vida em mulheres após tratamento da incontinência urinária de esforço com fisioterapia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007;29(3):134-40.
  35. Neumann PB, Grimmer KA, Grant RE, et al. Physiotherapy for female stress urinary incontinence: a multicentre observacional study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45(3):226-32.

# Automedicação em universitários\*

## Self-mediation among university

Fabiana Schuelter-Trevisol<sup>1</sup>, Daisson José Trevisol<sup>1,2</sup>, Gustavo Simiano Jung<sup>3</sup>, Bruna Jacobowski<sup>3</sup>

\*Parte do Trabalho de Iniciação Científica contemplado com Bolsa de Pesquisa PUIC da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A automedicação é uma prática comum na sociedade, no entanto, pode possibilitar agravo de doenças, interações medicamentosas e intoxicações, entre outros problemas de saúde. O objetivo deste estudo foi verificar a prática de automedicação e os fatores associados entre universitários.

**MÉTODO:** Foi realizado estudo transversal com 160 estudantes dos cursos de graduação em Medicina e Direito de uma Universidade do Sul do Brasil. Utilizou-se questionário semiestruturado com variáveis sociodemográficas, clínicas e perfil de utilização de medicamentos nos últimos três meses.

**RESULTADOS:** A prevalência de automedicação entre os entrevistados foi de 72,5%. Houve associação entre automedicação e o aluno estar cursando medicina, ser filho de profissional de saúde, ter convênio médico e renda familiar superior a 10 salários mínimos. Constatou-se que a indicação do uso de medicamentos por parte de pessoas leigas prevalece na realização de automedicação.

**CONCLUSÃO:** Os dados obtidos indicam a necessidade de intervenção junto à população em estudo, quanto ao uso racional dos medicamentos e a automedicação responsável.

**Descritores:** Autocuidado, Automedicação, Estudantes.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Self-medication is a common practice in society, however, can aggravate diseases and cause poisoning and drug interactions, among other health problems. The objective this study was to assess the practice of

self-medication and associated factors among university students. **METHOD:** A cross-sectional study was conducted with 160 undergraduate students in medicine and law at a university in southern Brazil. A semi-structured questionnaire was used to identify sociodemographic and clinical variables, and medications used in the previous three months.

**RESULTS:** The prevalence of self-medication among the respondents was 72.5%. There was an association between self-medication and the student enrollment in medicine, being the son or daughter of a healthcare provider, have medical insurance and family income above 10 minimum wages. Findings reveal that drugs indicated by non-professional people prevail in self-medication.

**CONCLUSION:** These data indicate the need for intervention to promote the rational use of drugs and responsible self-medication.

**Keywords:** Self care, Self medication, Students.

### INTRODUÇÃO

A automedicação consiste no consumo de uma determinada substância com o objetivo de tratar ou aliviar sintomas ou doenças, autodiagnosticada pelos pacientes ou pessoas leigas, sem a adequada prescrição de um profissional capacitado e certificado<sup>1</sup>. A automedicação abrange uma gama diversa de situações cotidianas, sendo as mais comuns: a aquisição de medicamentos sem receita, uso compartilhado de medicamentos, utilização de sobras medicamentosas de prescrições anteriores, utilização de receitas antigas e descumprimento de prescrição profissional com o intuito de prolongar, interromper ou aumentar a dose de medicamentos prescritos na receita original<sup>1,2</sup>.

Esta prática apresenta alta incidência, tanto em países desenvolvidos quanto em países subdesenvolvidos, atingindo níveis de 68% e 92%, respectivamente. A automedicação pode ser considerada um problema de saúde pública, sendo influenciada direta ou indiretamente por fatores econômicos, culturais e políticos<sup>3</sup>.

O crescente número de produtos farmacêuticos atualmente disponíveis no mercado, a simbologia de saúde atribuída aos medicamentos por parte da população geral e a publicidade maciça e irresponsável da indústria farmacêutica amplamente veiculada nos meios de comunicação, são influências adicionais para a ocorrência da automedicação<sup>2-6</sup>.

Apesar desta prática ser considerada por especialistas como importante no processo de autocuidado, pode ser potencialmente nociva à saúde individual e coletiva, pois nenhum medicamento é inócuo ao organismo<sup>7</sup>. O uso indevido de substâncias, muitas vezes consideradas banais pela população, como antimicrobianos,

1. Doutor em Ciências da Saúde e Professor do Curso do Mestrado em Ciências da Saúde e do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil

2. Coordenador do Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição e Universidade do Sul de Santa Catarina. Tubarão, SC, Brasil

3. Graduando do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina. Tubarão, SC, Brasil

Apresentado em 04 de julho de 2011

Aceito para publicação em 27 de setembro de 2011

Endereço para correspondência:

Profa. Dra. Fabiana Schuelter-Trevisol

Avenida José Acácio Moreira, 787 – Bairro Dehon

88704-900 Tubarão, SC.

Fones: (48) 3631-7239 – (48) 3622-1442

E-mail: fastrevisol@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

analgésicos e anti-inflamatórios, pode acarretar sérias consequências como resistência bacteriana, reações de hipersensibilidade, dependência, hemorragias digestivas, sintomas de retirada, entre outros<sup>7</sup>. Além disso, o alívio momentâneo dos sintomas pode mascarar a evolução da doença de base que em alguns casos pode progredir, causando agravamento do quadro clínico<sup>8</sup>.

Alto nível de educação, *status* profissional elevado, sexo feminino e problemas psiquiátricos, têm sido relatados na literatura como alguns dos fatores relacionados à automedicação, sendo doenças leves, experiência prévia com o uso da medicação e baixa disponibilidade de pessoal no cuidado médico as justificativas mais abrangentes usadas para essa prática<sup>9</sup>.

A automedicação entre universitários, considerados intelectualmente superiores à população geral, tem sido amplamente estudada em países da América do Norte, Europa e Ásia, porém em países em desenvolvimento, como o Brasil, existe carência de dados úteis para a promoção de medidas eficazes no combate a automedicação e promoção do uso racional de medicamentos, aspectos esses desenvolvidos e preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de automedicação entre os estudantes de uma universidade do Sul do Brasil, avaliando os fatores associados a essa prática, como forma de ampliar o conhecimento sobre o assunto.

## MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) sob o protocolo nº 09.113.4.01 III, foi realizado estudo observacional com delineamento transversal, em que a amostra foi composta por estudantes do 1º ao 8º semestre dos cursos de graduação em Medicina e Direito da Universidade do Sul de Santa Catarina, *campus* Tubarão. Utilizou-se amostra aleatória estratificada, subdividindo os participantes de acordo com o curso e o semestre que estavam cursando. Com base na lista de frequência, foi realizada aleatorização simples de 20 indivíduos de cada semestre, sendo 50% de cada curso. Após o sorteio, os indivíduos foram convidados a participar do estudo e o aceite foi dado mediante assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). Em caso de recusa, novo aluno pertencente ao mesmo semestre e curso era sorteado.

Os dados foram coletados nas dependências da universidade, entre os meses de março a junho de 2010. Foi aplicado questionário semiestruturado pelos pesquisadores, individualmente, em ambiente reservado. O questionário contemplava as variáveis demográficas (idade, sexo, estado civil, semestre que estava cursando e profissão dos pais), socioeconômicas (cor da pele e renda familiar mensal), comportamentais e de saúde (dados antropométricos, autoavaliação de saúde, atividade física, número de consultas médicas no ano anterior, internação nos últimos seis meses, convênio médico, presença de doença aguda e/ou crônica), bem como dados sobre uso de medicamentos (relação dos medicamentos utilizados nos últimos três meses e de uso contínuo, indicação clínica, forma de aquisição, se uso por prescrição médica ou automedicação e ocorrência de reações adversas a medicamentos).

Os dados coletados foram codificados e digitados no programa estatístico Epidata versão 3.1 e, para análise estatística, utilizou-se

o programa SPSS versão 18.0. Para avaliação estatística, com relação às variáveis categóricas, aplicaram-se os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher, com intervalo de confiança de 95%.

## RESULTADOS

Do total de 160 universitários entrevistados, 85 (53,1%) eram do sexo feminino. A média de idade foi de  $22,5 \pm 4,7$  anos. Desses, 94,4% eram de cor de pele branca e 93,1% solteiros. Quanto à residência, 43 (26,9%) residiam sozinhos; 101 (63,1%) com familiares e 16 (10%) residiam com amigo ou conhecido, sendo que 74 (46,3%) afirmaram possuir trabalho remunerado (Tabela 1).

Quando questionados sobre a forma de atendimento recorrido no caso de doença, 105 (65,6%) referiram utilizar sistema de convênio privado de saúde, 37 (23,1%) utilização do serviço médico particular, 12 (7,5%) Sistema Único de Saúde (SUS) e quatro (2,5%) relataram nunca ter precisado de atendimento médico. Entre os entrevistados, 87 (54,4%) referiram ter realizado entre uma e duas consultas médicas no último ano, 42 (26,3%) entre três e quatro consultas, 15 (9,4%) entre cinco e seis consultas e seis (3,8%) afirmaram ter realizado mais de sete consultas médicas no último ano, sendo que 15 (9,4%) necessitaram de internação hospitalar nesse período.

Quanto à história clínica, 30 (18,8%) universitários tinham doenças crônicas, entre as quais: asma, dislipidemia e depressão. Nos três últimos meses que antecederam a entrevista, nove (5,6%) entrevistados tinham sido acometidos por alguma doença aguda. Do total de universitários estudados, 60% consideravam a própria saúde como boa, 26% ótima, 13% regular e apenas 1% ruim ou péssima.

Quanto aos hábitos de vida, 43 (26,9%) realizavam atividade física mais de três vezes por semana. Do total de participantes, 46 (29,3%) tinham sobrepeso e 12 (7,5%) afirmaram ser tabagistas. Em relação ao uso de medicamentos, 34,4% dos entrevistados afirmaram ser usuários de medicamentos de uso contínuo e 75,9% haviam utilizado medicamentos nos últimos três meses. Houve relato de 21,3% da amostra sobre ocorrência pregressa de reações adversas a medicamentos.

As classes de medicamentos utilizados pelos participantes nos últimos três meses são apresentadas no gráfico 1, segundo a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC).

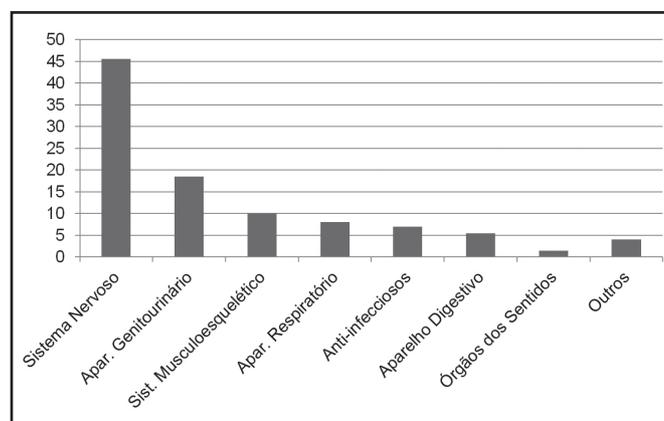


Gráfico 1 – Percentual de medicamentos utilizados segundo classificação da *Anatomical Therapeutic Chemical Code*.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos universitários e sua associação com a automedicação.

Características	n (%)	Automedicação n = 116 (72,5%)	Valor de p
Idade (anos)			
Até 22	105 (65,6)	73 (62,9)	0,2
23 ou mais	55 (34,4)	43 (37,1)	
Sexo			
Masculino	75 (46,9)	56 (48,3)	0,6
Feminino	85 (53,1)	60 (51,7)	
Graduando em Medicina	80 (50,0)	65 (56,0)	0,01
Graduando em Direito	80 (50,0)	51 (44,0)	
Profissão dos pais			
Profissionais de saúde	18 (11,3)	17 (85,3)	0,02
Não profissionais de saúde	142 (88,7)	99 (14,7)	
Renda familiar (SM)			
Até 10	48 (30,0)	29 (25,0)	0,05
10 ou mais	89 (70,0)	68 (75,0)	
Convênio médico			
Sim	105 (65,6)	71 (61,2)	0,05
Não	55 (34,4)	45 (38,8)	
RAM			
Sim	34 (21,3)	24 (20,7)	0,8
Não	126 (78,7)	92 (79,3)	

SM = salário mínimo; RAM = reação adversa a medicamento.

Entre os 267 medicamentos usados, 137 (51,3%) configuraram a prática da automedicação. A orientação de um parente ou amigo ou o uso desta medicação em tratamentos anteriores, prevaleceu como determinante para realização de automedicação no quadro atual, apresentando frequências de 41,2% e 39,6%, respectivamente. Do total de medicamentos utilizados 78,7% foram adquiridos em farmácia de dispensação, 13,5% já tinham o medicamento em casa, 5,6% foi por amostra grátis e 2,2% adquiriu o medicamento gratuitamente no posto de saúde.

Do total de 267 medicamentos utilizados, a média de medicamentos por entrevistado foi de 1,7 medicamentos. Foram cumpridas as orientações de uso, posologia e duração do tratamento em 45,3% dos casos, independente de indicação médica para uso.

## DISCUSSÃO

A prevalência de automedicação entre os estudantes no presente estudo foi de 72,5%, o que contrasta com o estudo de Loyola Filho e col. que verificaram a prevalência de automedicação de 26,7% (na população em geral)<sup>2</sup>, e com Ogawa e col. que encontraram prevalência de 48,6% entre universitários e comunidade em geral<sup>10</sup>.

De maneira semelhante a estudos conduzidos em países desenvolvidos<sup>11,12</sup> e no Brasil<sup>2</sup>, analgésicos comuns e antitérmicos foram os medicamentos mais utilizados, apresentando prevalência de 44,9%. Tais fármacos são classificados como medicamentos atuantes no sistema nervoso, segundo a classificação ATC. Os medicamentos para alívio da dor e febre são

classificados como fármacos de venda livre (*over the counter*), e podem representar o autocuidado dos pacientes<sup>7</sup>. Entretanto, como qualquer medicamento, é capaz de produzir reações adversas, mascarando quadro clínico de maior gravidade. Neste estudo, a prevalência de reações adversas a medicamentos, pelo menos uma vez na vida, foi de 21,3%.

Com relação à indicação do uso de medicamentos sem prescrição médica, a indicação de um parente ou amigo prevaleceu sobre outras formas de orientação na realização de automedicação. Dados similares foram evidenciados por Arrais e col. que encontraram prevalência de 51% nas indicações de automedicação por pessoas leigas<sup>3</sup>.

De maneira controversa, dentre os entrevistados que referiram ter realizado automedicação nos últimos 90 dias, 65,6% relataram ser portadores de convênio de saúde, aspecto condizente com os dados apresentados por Loyola Filho e col.<sup>2</sup>. Essa situação contraria o conceito atualmente vigente do benefício da automedicação como forma de autocuidado nas populações mais carentes.

Os universitários investigados estudavam em instituição de direito privado, em dois cursos de graduação considerados nobres – Direito e Medicina, o que permite pressupor que são indivíduos com bom nível de escolaridade e renda. Inclusive, a automedicação esteve associada aos pais serem da área da saúde, possuir maior renda e convênio médico. Portanto, a prática da automedicação, neste caso, não pode ser atribuída à dificuldade do acesso aos serviços de saúde, e sim a maior conhecimento ou segurança em utilizar medicamentos indicados por parentes ou amigos (41,2%) ou utilizados em tratamento anterior (39,8%). O que reforça essa suposição é o fato de que os estudantes de medicina relataram maior percentual de automedicação em comparação aos estudantes de direito (p = 0,01).

A maior parte dos entrevistados no presente estudo se auto-avaliariam como portadores de boa condição de saúde, contrastando com o elevado índice de automedicação apresentado. Loyola Filho e col.<sup>13</sup>, de maneira similar, reportaram dados de influência negativa entre melhor autopercepção sobre o estado de saúde atual e automedicação. Outros autores mostraram que o hábito de automedicação está associado à presença de sinais e sintomas menores, sendo que doenças crônicas e doenças mais graves levaram ao uso de medicamentos prescritos por profissional médico, o que pode explicar a relação entre melhor percepção do estado de saúde e automedicação<sup>14,15</sup>.

## CONCLUSÃO

A automedicação é uma prática prevalente entre os universitários estudados, especialmente os do curso de medicina, e que a importância da automedicação como uma forma de aliviar a carga sobre o sistema público de saúde, se mostra irracional, já que dentre os praticantes da automedicação, a grande maioria faz uso de sistemas privados de saúde. Novos estudos, com diferentes tipos de delineamento, ainda são necessários para caracterizar o padrão do uso de medicamentos na sociedade e poder inferir os reais fatores influenciadores dessa prática, para que assim possamos traçar medidas eficazes no combate à prática de automedicação.

## REFERÊNCIAS

1. Paulo LG, Zanine AC. Automedicação no Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 1988;34(2):69-75.
2. Loyola Filho AI, Uchoa E, Guerra HL, et al. Prevalence and factors associated with self-medication: the Bambuí health survey. *Rev Saude Publica* 2002;36(1):55-62.
3. Arrais PS, Coelho HL, Batista Mdo C, et al. Profile of self-medication in Brazil. *Rev Saude Publica* 1997;31(1):71-7.
4. Pereira FS, Bucarechi F, Stephan C, et al. Self-medication in children and adolescents. *J. Pediatr* 2007;83(5):453-8.
5. Carvalho MF, Pascom AR, Souza-Júnior PR, et al. Utilization of medicines by the Brazilian population, 2003. *Cad Saude Publica* 2005;21(Suppl 1):S100-8.
6. da Silva CH, Giugliani ER. Consumption of medicines among adolescent students: a concern. *J Pediatr* 2004;80(4):326-32.
7. World Health Organization. The benefits and risks of self medication. WHO Drug Information 2000. Disponível em: <http://apps.who.int/medicines/en/d/Jh1462e/1.html>. Acesso em 10 mar 2011.
8. Hughes CM, McElnay JC, Fleming GF. Benefits and risks of self medication. *Drug Saf* 2001;24(14):1027-37.
9. Vilarino JF, Soares IC, da Silveira CM, et al. Self-medication profile in a city of south Brazil. *Rev Saude Publica* 1998;32(1):43-9.
10. Ogawa AI, Koratchi G, Hata HT, et al. Estudo comparativo sobre a automedicação em estudantes segundo ano de enfermagem e medicina e moradores do Bairro Vila Nova. *Espaço para Saúde* 1998;32(4):335-444.
11. Tourinho FS, Bucarechi F, Stephan C, et al. Home medicine chests and their relationship with self-medication in children and adolescents. *J Pediatr* 2008;84(5):416-22.
12. James H, Handu SS, Al Khaja KA, et al. Evaluation of the knowledge, attitude and practice of self-medication among first-year medical students. *Med Princ Pract* 2006;15(4):270-5.
13. Loyola Filho AI, Lima-Costa MF, Uchoa E. Bambuí Project: a qualitative approach to self-medication. *Cad Saude Publica* 2004;20(6):1661-9.
14. Beckerleg S, Lewando-Hundt G, Eddama M, et al. Purchasing a quick fix from private pharmacies in Gaza strip. *Soc Sci Med* 1999;49(11):1489-500.
15. Lefèvre F. A oferta e a procura de saúde através do medicamento: proposta de um campo de pesquisa. *Rev Saude Publica* 1987;21(1):64-7.

# Câncer na pele negra\*

## *The black skin cancer*

Renata Trefiglio Eid<sup>1</sup>, Maurício Mota de Avelar Alchorne<sup>2</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O câncer da pele é a neoplasia de maior incidência no Brasil. O câncer na pele negra é menos comum em relação à pele clara, mas está frequentemente associado com o aumento da morbidade e da mortalidade. O objetivo deste estudo foi observar o câncer na pele negra no Brasil.

**CONTEÚDO:** Em indivíduos de pele escura o carcinoma espinocelular é a neoplasia mais comum, seguido do carcinoma basocelular e do melanoma. O carcinoma espinocelular e o melanoma geralmente ocorrem em locais não expostos ao sol e a radiação ultravioleta não é um fator etiológico importante, ao contrário do carcinoma basocelular que habitualmente localiza-se em regiões mais expostas. Os tumores nessa população tendem a se apresentar em estágios mais avançados e com pior prognóstico. Inúmeros fatores contribuem para isso, como a falta de experiência médica para diagnóstico e tratamento de doenças cutâneas de diferentes etnias, crença de que a pele negra é completamente protegida contra o câncer da pele, e menor acesso aos cuidados médicos e triagem preventiva por fatores socioeconômicos e culturais. No entanto, como no Brasil existe um grande número de negros, é necessário que os médicos se familiarizem com as diferentes nuances que o câncer da pele pode adquirir na pele mais pigmentada.

**CONCLUSÃO:** Os cânceres da pele representam um risco significativo nas pessoas de pele escura, os médicos deveriam centrar-se sobre medidas preventivas nestes grupos, como exames de pele regular, autoexame, educação pública e programas de rastreamento.

**Descritores:** Câncer na pele negra, Carcinoma basocelular, Carcinoma espinocelular, Melanoma.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Skin cancer is the most frequent neoplasm in Brazil. The black skin cancer is less common in relation to the skin, but is often associated with increased morbidity and mortality. This paper to study cancer in black skin in Brazil.

**CONTENTS:** In individuals with dark skin squamous cell carcinoma is the most common neoplasm, followed by basal cell carcinoma and melanoma. Squamous cell carcinoma and melanoma often occur in places not exposed to sunlight and ultraviolet radiation is not an important etiologic factor, unlike basal cell carcinoma usually located in regions most at risk. The tumors in this population tend to present in more advanced stages and bring a worse prognosis. Several factors contribute to this, the lack of medical expertise for diagnosis and treatment of skin diseases of different ethnicities, belief that black skin is fully protected against skin cancer, and less access to medical care and preventive screening for socioeconomic and cultural factors. However, as in Brazil there are a large number of blacks, it is necessary that health professionals become familiar with the different nuances that skin cancer can occurred the skin pigmentation.

**CONCLUSION:** The skin cancers represent a significant risk in people with dark skin; doctors should focus on preventive measures in these groups, such as regular skin examinations, self-examination, public education and screening programs.

**Keywords:** Basal cell carcinoma, Cancer in black skin, Melanoma, Squamous cell carcinoma.

### INTRODUÇÃO

Durante a segunda metade do século XX a incidência de câncer da pele aumentou juntamente com a conseqüente mortalidade. A razão para esse aumento provavelmente está relacionado à mudança de hábito das pessoas incluindo tipo de lazer e roupas<sup>1</sup>.

A radiação ultravioleta induz câncer da pele, incluindo melanoma e carcinoma espinocelular e carcinoma basocelular, que ocorrem mais frequentemente em indivíduos de pele clara do que naqueles de pele escura. A melanina desenvolve uma importante função na proteção da pele contra a radiação ultravioleta; e os níveis de melanina correlacionam inversamente com a intensidade de lesão no DNA induzido pela radiação na pele humana dos diferentes grupos raciais<sup>2</sup>.

A variabilidade dos componentes étnicos em qualquer população torna difícil classificar os indivíduos com base na cor da pele, considerando que pacientes mulatos poderiam ser classificados como branco ou negro<sup>1</sup>.

1. Discente da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil  
2. Professor de Ensino Superior Livre Docente da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 03 de novembro de 2010  
Aceito para publicação em 26 de outubro de 2011

Endereço para correspondência  
Renata Trefiglio Eid  
Alameda Campinas, 696/11 - Jardim Paulista  
01404-001 São Paulo, SP  
Fones: (011) 32878311 - (017) 91459638  
Email: renata\_eid@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

A pele clara tem menos melanina, e a que é produzida, é tipicamente encontrada em pequenos agrupamentos de melanosomas nos queratinócitos, enquanto a pele negra com mais melanina, os melanosomas são distribuídos individualmente nos queratinócitos, fazendo com que, a absorção de luz ultravioleta seja menos eficiente neste grupo<sup>2</sup>.

Provavelmente devido à fotoproteção conferida pela melanina da pele mais pigmentada, os cânceres da pele são menos frequentes em pacientes negros. Mas, apesar do menor risco dessa população, pacientes negros que desenvolvem câncer da pele são confrontados com o aumento da morbidade e mortalidade, as quais são frequentemente resultado de um diagnóstico tardio nesses pacientes<sup>3</sup>.

No Brasil, a análise de dados das campanhas de prevenção ao câncer da pele, promovidas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1999 a 2005, evidenciou 17.980 casos (8,7%) de diferentes tipos de câncer da pele em meio aos 205.869 indivíduos examinados. A proporção de câncer nos indivíduos negros foi de 5% (1,6% nos pretos e 3,4% nos pardos) *versus* 3,2% nos amarelos e 12,7% nos brancos<sup>4</sup>.

O carcinoma espinocelular é a malignidade cutânea mais comum em negros. Ocorre mais comumente em locais protegidos do sol, mostrando que ao contrário dos pacientes brancos, a radiação ultravioleta não é um fator etiológico importante no desenvolvimento deste câncer em negros<sup>5</sup>. Os fatores de risco mais importantes para o seu desenvolvimento em negros são processos cicatriciais crônicos e áreas com inflamações crônicas<sup>5</sup>. Também estão associados em negros o albinismo, cicatrizes de queimaduras, lúpus eritematoso discoide crônico e epidermodisplasia verruciforme, mas sem saber ao certo o por que<sup>6</sup>.

Pacientes negros com carcinoma espinocelular tendem a se apresentar com a doença avançada e têm maior mortalidade<sup>3</sup>.

A segunda malignidade cutânea mais comum em negros é representada pelo carcinoma basocelular. Somente 1,8% destes carcinomas ocorrem em negros, devido à própria fotoproteção da melanina e da dispersão melanossomal<sup>7</sup>. O carcinoma basocelular relaciona-se principalmente a prolongada e intensa exposição à luz ultravioleta em negros. Consequentemente ocorre de forma mais frequente em pessoas após a quinta década de vida em áreas expostas da cabeça e pescoço, independentemente do grau de pigmentação da pele. Assim, a ênfase na proteção solar não pode ser ignorada por pessoas mais pigmentadas<sup>5</sup>.

Como o carcinoma basocelular em negros é quase sempre pigmentado, ele pode ser confundido com melanoma maligno, queratoses seborréicas, ou nevo sebáceo. As apresentações atípicas em negros incluem pápulas, nódulos, úlceras ou massas pedunculadas<sup>7</sup>.

Outros fatores de risco para carcinoma basocelular em negros incluem albinismo, cicatrizes, úlceras, infecções crônicas, nevos sebáceos, ingestão de arsênico, imunossupressão, tratamento prévio com radiação, xeroderma pigmentoso e trauma (físico e térmico). A apresentação clínica e as características histológicas deste carcinoma são similares em negros e brancos<sup>5</sup>.

O melanoma é a terceira malignidade cutânea mais comum em negros, representando 1% de 8% de todos os cânceres em ne-

gros<sup>8</sup>. A proporção da incidência do melanoma em negros e brancos nos EUA é de cerca de 1:16<sup>8</sup>. A idade na apresentação do melanoma em membros de grupos étnicos de pele negra geralmente ocorre no intervalo de 50 a 70 anos<sup>5</sup>. A incidência é também ligeiramente superior nos homens negros, 0,8 a 1,5%, do que em mulheres negras, 0,6 a 0,9%<sup>9</sup>.

Não parece ser um fator de risco significativo para o melanoma em negros e outros grupos étnicos a radiação ultravioleta, pois estes tendem a desenvolver o melanoma sobre áreas não expostas ao sol como palmar, plantar e mucosas. Em negros os melanomas aparecem mais frequentemente em áreas de baixa pigmentação, particularmente áreas acrais inferiores. Outros fatores de risco de melanoma relatados em negros incluem albinismo, cicatrizes de queimaduras, terapia de radiação, trauma, imunossupressão e lesões pigmentadas pré-existent<sup>5</sup>.

Os melanomas são divididos em quatro subtipos incluindo nodular, de propagação superficial, lentigo maligno e melanoma lentiginoso acral. O melanoma lentiginoso acral é o subtipo histológico mais comum em negros, representando 35% a 90% dos melanomas<sup>3</sup>. Comparado com os brancos, os negros tendem a apresentar tumores mais avançados e espessos, portanto, tendem a ter um pior prognóstico, com maior mortalidade<sup>10</sup>.

A especial problemática do câncer de pele em negros ocorre já de início na formação médica, que ainda acredita que a pigmentação escura é completamente protetora do câncer de pele. Esse baixo índice de suspeita, somado a deficiência dos médicos em examinar a totalidade da pele corporal durante um exame de rotina, aumenta a probabilidade de uma malignidade cutânea não ser diagnosticado ou ser diagnosticado tardiamente neste grupo, no qual os cânceres da pele ocorrem em áreas atípicas não expostas ao sol, como região subungueal, pele palmo-plantar e mucosas<sup>11</sup>.

Diferenças nas taxas de sobrevivência também resultam do menor acesso dessa população aos cuidados médicos e rastreo preventivo por causa de fatores socioeconômicos e culturais<sup>11</sup>.

No entanto, no Brasil existe um grande contingente de pessoas de pele negra, é necessário que o profissional se familiarize com as diferentes nuances que o câncer da pele pode adquirir na pele mais pigmentada.

O presente estudo de natureza descritiva fundamenta-se em ampla revisão da literatura nacional e internacional sobre câncer na pele negra. Para tanto foram consultados livros e artigos científicos publicados em periódicos nacionais e estrangeiros.

## PARTICULARIDADES NESTE GRUPO ÉTNICO

A literatura que remonta a 1957 fornece evidências de que a formação histológica do tegumento não é igual em todos os tipos de pele<sup>12</sup>.

A variabilidade dos componentes étnicos em qualquer população torna difícil classificar os indivíduos baseados na cor da pele, considerando que pacientes mulatos poderiam ser classificados como branco ou negro<sup>13</sup>.

Como não há consenso internacional quanto ao que é “pele negra” é difícil definir o que é e qual grupo populacional tem “pele de cor”. Enquanto nos EUA negro é todo aquele que tem um

ancestral negro (mesmo em ponto remoto da árvore genealógica), independente do tom da pele; no Brasil leva-se em conta a cor da pele e a aparência física, não a ancestralidade<sup>14</sup>.

A quantidade de melanina na epiderme é maior nos indivíduos negros, sem diferença no número de melanócitos. Diferenças no número, tamanho, e agregação de melanossomas na epiderme, é que determinam essa quantidade e a vulnerabilidade dos indivíduos à luz ultravioleta. Melanossomas pequenos e agregados que são mais prevalentes nos queratinócitos da pele branca, são menos efetivos no bloqueio da luz ultravioleta. Em contrapartida, os melanossomas grandes, não agregados, encontrados nas pessoas de pele negra, proporcionam maior proteção contra os efeitos deletérios e carcinogênicos da luz solar<sup>13</sup>.

A densidade dos melanócitos varia de acordo com a localização no corpo, sendo maior na parte superior da pele dorsal e menor em outras áreas, como palma e planta, onde a densidade de melanócitos é cerca de 10%-20% menor do que na pele de outras áreas do corpo<sup>2</sup>.

O câncer da pele é o crescimento anormal e descontrolado das células que compõem a pele. Estas células se dispõem formando camadas e, dependendo da camada afetada, observam-se diferentes tipos de câncer<sup>15</sup>. Os mais comuns são os carcinomas basocelulares (Figura 1), que se formam em células basais da epiderme, e o carcinoma espinocelular (Figura 2) que se forma em células escamosas, que formam a superfície da pele; já o mais perigoso é o melanoma (Figura 3), que se formam nos melanócitos, células da pele que produzem o pigmento<sup>16</sup>.

Existem dados que indicam vários mecanismos que aumentam as taxas de fotocarcinogênese em peles claras. Primeiro, a lesão induzida pela radiação ultravioleta na epiderme inferior é mais efetivamente prevenida na pele negra. Segundo, as taxas de reparação da lesão no DNA podem diferir significativamente entre os indivíduos. Terceiro, a indução pela radiação ultravioleta de apoptose para remover potencialmente as células pré-cancerosas é significativamente maior na pele negra. Logo, a combinação da diminuição da lesão no DNA e a remoção eficiente das células lesionadas pelo ultravioleta podem desempenhar papel crítico na diminuição da fotocarcinogênese nos indivíduos de pele negra<sup>2</sup>.



Figura 2 – Carcinoma espinocelular sobre cicatriz de queimadura



Figura 1 – Carcinoma basocelular



Figura 3 – Melanoma

## DISCUSSÃO

O câncer da pele, melanoma e não melanoma (carcinoma basocelular e espinocelular) é a neoplasia de maior incidência no Brasil<sup>17</sup>.

Além da magnitude do problema, existem evidências de tendência de aumento da morbidade e mortalidade por câncer da pele, o que impõe sua consideração como problema de saúde pública, mas de controle factível pela prevenção primária - proteção contra a exposição excessiva à luz solar - e secundária, realizando diagnóstico precoce e tratamento oportuno<sup>18</sup>.

Pessoas com pigmentação de pele mais escura, têm menor risco de desenvolver câncer de pele<sup>19</sup>. Dados coletados da Campanha Nacional de Prevenção ao Câncer de pele, em 2010, promovida pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, mostram que de 3.792 casos de câncer da pele diagnosticados clinicamente, 3.027 (79,82%) ocorrem em brancos, e 52 (1,37%) em negros.

Apesar da incidência dos cânceres da pele ser menores, os tumores nesta população tendem a se apresentar em estágios mais avançados e a trazerem pior prognóstico em relação aos indivíduos brancos<sup>20</sup>. Não sendo claro, se esta maior gravidade é decorrente de característica racial ou se os pacientes procuram tratamento em fase avançada, com lesões muito grandes ou mesmo já com metástase<sup>21</sup>. O que se sabe é que a cultura de melanócitos humanos de doadores negros e brancos tem diferente sensibilidade à radiação solar e ultravioleta A. A melanina contida nos melanócitos de negros e brancos foi significativamente associada com a suscetibilidade destruidora do ultravioleta A; melanócitos com alta quantidade de melanina têm alta resistência ao ultravioleta A e melanócitos contendo pequena quantidade de melanina têm baixa resistência citotóxica ao ultravioleta A<sup>22</sup>.

Estes dados sugerem que a alta quantidade de melanina contida nos melanócitos de negros confere aumento da resistência à lesão do ultravioleta A; provavelmente importante na fotolesão epidérmica<sup>22</sup>.

Verifica-se a escassez de estudos sobre o assunto na literatura brasileira, sendo necessária a realização de estudos sobre o tema. A quase maioria dos trabalhos publicados é referente à observação de tumores malignos cutâneos em pacientes de pele negra, nos Estados Unidos.

Como o grau de pigmentação interfere sensivelmente na semiologia dermatológica, o reconhecimento das dermatoses nas peles mais escuras, mesmo aquelas mais comuns, pode ser um desafio na prática médica diária. Por isso, é necessário que o profissional se familiarize com as diferentes nuances que as lesões podem adquirir na pele mais pigmentada<sup>23</sup>.

O carcinoma espinocelular em negros tende a apresentar estágios mais avançados, correspondendo a três quartos da mortalidade atribuída aos não melanomas em indivíduos de cor escura. É uma neoplasia epitelial invasiva que exhibe diferenciação do queratinócito<sup>21</sup>. As lesões mais frequentes ocorrem na pele não exposta ao sol, tendendo a ser mais agressivo e com maior potencial de metástase. Quando surge em áreas expostas ao sol, a distribuição anatômica é semelhante à da pele clara, comumente encontrada no "triângulo médio da face" que inclui a frente, ponta nasal e lábio. Quando envolvem a mucosa têm maior tendência à metástase e recorrência. Esses tumores também ocorrem em maior grau nas

pernas, especialmente em mulheres idosas<sup>20</sup>.

Além disso, Hubbell, Rabin e Mora relataram que a mortalidade foi maior quando a lesão surgiu de um processo inflamatório e foi maior nos tumores perianais<sup>22</sup>.

O carcinoma espinocelular em negros é geralmente considerado a doença mais agressiva, com prognóstico reservado. Halder e Bang relataram que o carcinoma espinocelular como câncer da pele, é a principal causa de morte em negros<sup>24</sup>.

Logo, como o carcinoma espinocelular em negros é potencialmente muito agressivo e aumenta a possibilidade de associação com outras doenças, é necessário ter uma história, exame físico pormenorizado e deve ser feita biópsia da lesão suspeita<sup>25</sup>.

Os carcinomas basocelulares são incomuns, mas não raros em pessoas de cor sendo os mais encontrados os pigmentados.

O diagnóstico do carcinoma basocelular em pessoas de cor é clínico e histopatológico. Removido com uma clara margem cirúrgica, proporciona um excelente prognóstico. As complicações surgem quando há atraso no diagnóstico, resultando na expansão do tumor localmente agressivo ou mesmo metástase<sup>25</sup>. Itayemi e col. relataram que na Nigéria os carcinomas basocelulares são mais agressivos em pessoas de cor<sup>26</sup>.

Já o melanoma no mundo, ocorre 20% em negros e na população asiática<sup>26</sup>. Nos próximos anos, o conhecimento das manifestações clínicas do melanoma em pessoas de cor se tornará cada vez mais relevante para dermatologistas e outros interessados no estado de saúde deste grupo populacional<sup>25</sup>.

Os indivíduos com pele pigmentada são mais suscetíveis de desenvolver o melanoma lentiginoso acral, um tumor muito agressivo que normalmente ocorre na superfície plantar dos pés, palmas das mãos e dedos, e se apresenta com rápida propagação<sup>20</sup>.

O melanoma subungueal geralmente surge na mão, e o tratamento muitas vezes exige a amputação. Ocasionalmente, esses tumores podem ser amelanóticos, o que muitas vezes leva a um atraso no diagnóstico. Essas lesões têm propensão para metástase no sistema nervoso central, fígado, pulmões, ossos e linfonodos. O prognóstico nesses casos é ruim<sup>20</sup>.

Um desafio na dermatologia da pele negra é a diferenciação entre pigmentação melanocítica benigna ou neoplasias malignas e os seus homólogos<sup>25</sup>.

A expressão dos melanomas em populações da pele negra é distinta daquela em indivíduos brancos, e são caracterizados por baixas taxas de incidência, distribuição anatômica característica, estágio avançado na apresentação e pior prognóstico global. Talvez o mais preocupante destas características seja a apresentação avançada e de baixa sobrevivência dessas populações, frente a um tumor que é claramente visível e eminentemente curável na sua fase inicial<sup>25</sup>.

Questionar porque isso ocorre é fundamental para qualquer esforço de entender e dismantelar as disparidades raciais em saúde. Em relação à dermatologia, o conceito de etnicidade abrange tanto o tipo de pele e de crenças e de práticas socioculturais. Embora a evidência de que a raça pode ser um prognosticador independente no melanoma acral e subungueal, existem outros estudos que sugerem que o prognóstico historicamente observado em pessoas de cor pode ser um reflexo de uma demora maior no diagnóstico de agressividade do tumor intrínseco<sup>10</sup>.

Compreensão da raça como uma variável puramente biológica, divorciada do seu contexto social e histórico, pode simplificar uma

questão de saúde pública que exige uma ampla perspectiva. Acesso aos cuidados de saúde é uma consideração na sociedade onde os pobres são muitas vezes pessoas de cor. Variáveis socioeconômicas sozinhas, no entanto, não contam para todas as disparidades de saúde racial, na verdade, as desigualdades de saúde existem mesmo quando o acesso aos cuidados de saúde é garantido<sup>27</sup>.

Diante de tal cenário, fica clara a necessidade de continuidade em investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para o controle do câncer, nos diferentes níveis de atuação como: na promoção da saúde, na detecção precoce, na assistência aos pacientes, na vigilância, na formação de recursos humanos, na comunicação e mobilização social, na pesquisa e na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS).

A educação em saúde, tanto para profissionais quanto para a população em geral, no sentido de alertar para a possibilidade de desenvolvimento do câncer da pele e de possibilitar o reconhecimento de alterações precoces sugestivas de malignidade, é outra estratégia internacionalmente aceita.

## CONCLUSÃO

Os tumores malignos da pele nos indivíduos de pele negra costumam ter comportamento mais grave, não sendo claro se esta maior gravidade é decorrente de características raciais ou se os pacientes procuram tratamento em fase avançada da doença.

A crença de que a pele negra é completamente protegida contra o câncer e que a ocorrência do tumor maligno na pele negra localiza-se em diferentes regiões do tegumento, fazem com que essas lesões possam passar despercebidas ao médico no momento da consulta.

Apesar da pouca relação observada entre o câncer na pele negra e os raios ultravioletas, cuidados com a proteção da pele (roupas adequadas e protetor solar) devem ser considerados fatores de prevenção à doença.

É pequeno o número de publicações especialmente no Brasil sobre o câncer na pele negra, o que dificulta o seu estudo.

## REFERÊNCIAS

- Ferrari Júnior NM, Muller H, Ribeiro M, et al. Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study. *Sao Paulo Med J* 2008;126(1):41-7.
- Yamaguchi Y, Beer JZ, Hearing VJ. Melanin mediated apoptosis of epidermal cells damaged by ultraviolet radiation: factors influencing the incidence of skin cancer. *Arch Dermatol Res* 2007;300(Suppl 1):S43-50.
- Wooley-Loyd H. Skin Cancer in African-Americans. *Skin & Aging Newsletters* [cited 2004 April 9]; 12(4). Disponível em: <http://www.skinandaging.com/article/2547>.
- Sociedade Brasileira de Dermatologia. Análise de dados das campanhas de prevenção ao câncer da pele promovidas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1999 a 2005. *An Bras Dermatol* 2006;81(6):533-9.
- Gloster HM Jr, Neal K. Skin cancer in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(5):741-60.
- National Cancer Institute. US: National Institutes of Health. Skin Cancer; acesso em 2009 May 10. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/skin> 2009.
- Patridge ME, Pariser RJ. Ocular and cutaneous squamous cell carcinoma in an African American man with epidermodysplasia verruciformis resulting in blindness and death. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5):262-4.
- American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society; 2003. [acesso 14 out 2009]. Disponível em <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf>.
- Taylor SC. Skin of color: biology, structure, function, and implications for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2002; 3(2 Suppl):S41-62.
- Bellows CF, Belafsky P, Fortgang IS, et al. Melanoma in African-Americans: trends in biological behavior and clinical characteristics over two decades. *J Surg Oncol* 2001;78(1):10-6.
- Byrd-Miles K, Toombs EL, Peck GL. Skin cancer in individuals of African, Asian, Latin-American, and American- Indian descent: differences in incidence, clinical presentation, and survival compared to Caucasians. *J Drugs Dermatol* 2007;6(1):10-6.
- Staricco RJ, Pinkus H. Quantitative and qualitative data on the pigment cells of adult human epidermis. *J Invest Dermatol* 1997;28(1):33-45.
- Alchorne MM, de Abreu MA. Dermatologia na pele negra. *An Bras Dermatol* 2008;83(1):7-20.
- Ferrari Júnior NM, Muller H, Ribeiro M, et al. Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study. *São Paulo Med J* 2008;126(1):41-7.
- Sociedade Brasileira de Dermatologia. Campanha Nacional de Prevenção ao Câncer da Pele. Brasil: 2010. [acesso 26 junho 2011]. Disponível em: [http://sbd.tempsite.ws/capele/gestao/distribuciao\\_diagnostico\\_cor.asp?uf=NULL&cidade=NULL&servico=NULL&campanha=3](http://sbd.tempsite.ws/capele/gestao/distribuciao_diagnostico_cor.asp?uf=NULL&cidade=NULL&servico=NULL&campanha=3).
- Gohara MA. Skin cancer in skins of color. *J Drugs Dermatol* 2008;7(5):441-5.
- Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(4):528-36.
- Brasil. Ministério da Saúde. Estimativa 2009: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2008.
- Diepgen Thomas L, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146(1):1-6.
- Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of California cancer registry data, 1988-93. *Cancer Causes Control* 1997;8(2):246-52.
- Phillips PK. Surgical treatment of skin cancer in darker racial ethnic groups. In: Grimes PE, (editor). *Aesthetics and cosmetic surgery for darker skin types*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2008. p. 335-45.
- Hubbell CR, Rabin VR, Mora RG. Cancer of the skin in blacks. V. A review of 175 black patients with squamous cell carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(2 Pt 1):292-8.
- Alchorne MM, de Abreu MA. Dermatoses na pele negra. In: Rotta O, (editor). *Guia de dermatologia: clínica, cirúrgica e cosmética*. Barueri: Manole; 2008. p. 593-608.
- Halder RM, Bang KM. Skin cancer in blacks in the United States. *Dermatol Clin* 1988;6(3):397-405.
- Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer mortality in the United States, 1969 through 1988. *Arch Dermatol* 1993;129(1):1286-90.
- Itayemi SO, Abioye AA, Ogan O, et al. Aggressive basal cell carcinoma in Nigerians. *Br J Dermatol* 1979;101(4):465-8.
- Pennello G, Devesa S, Gail M. Association of surface ultraviolet B radiation levels with melanoma and nonmelanoma skin cancer in United States blacks. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(3):291-7.

# Síndrome de Miller Fisher: considerações diagnósticas e diagnósticos diferenciais\*

## Miller Fisher syndrome: diagnosis considerations and differentials diagnosis

Daniel Damiani<sup>1</sup>, Natalia Laudanna<sup>2</sup>, Durval Damiani<sup>3</sup>

\*Recebido da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A síndrome de Miller Fisher apresenta a tríade oftalmoplegia, ataxia e arreflexia e, em muitas situações pode ser confundida com a doença de Guillain-Barré ou com a encefalite de Bickerstaff, em que ocorre um acometimento dos níveis de consciência. O objetivo deste estudo foi alertar para o possível diagnóstico de Miller Fisher, uma variante da síndrome de Guillain-Barré, abordando algumas recentes descobertas envolvidas com sua fisiopatologia como também, considerando alguns dos seus principais diagnósticos diferenciais.

**CONTEÚDO:** A presença de anticorpos IgG anti-GQ1b pode ser um mecanismo importante na fisiopatologia da síndrome, porém ainda há controvérsias, desde que a simples presença desses anticorpos não garante o aparecimento da síndrome e alguns nervos em que se encontram depósitos desses anticorpos não apresentam alterações. Infecções respiratórias ou do trato gastrointestinal pregressas podem ser encontradas em 70% dos casos de Miller Fisher o que sugere um processo imunológico com reação cruzada aos agentes etiológicos dessas condições clínicas.

**CONCLUSÃO:** A identificação precoce do quadro e o tratamento com gamaglobulina e/ou plasmaférese pode modificar em muito a evolução do quadro e permitir um prognóstico mais favorável, mesmo que ainda não se saiba o real processo fisiopatológico envolvido nessa doença.

**Descritores:** Desmielinização, Neuropatia periférica, Polineuropatia, Síndrome de Miller Fisher.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Miller Fisher syndrome comes with ophthalmoplegia, ataxia, and arreflexia and, in many situations, has a similar presentation as Guillain-Barré syndrome or Bickerstaff disease. In this last condition, loss of consciousness may be present. In this review we were warning for a possible Miller Fisher syndrome, a Guillain-Barre syndrome variant, showing some news pathophysiology aspects and some differentials diagnosis.

**CONTENTS:** IgG anti GQb1 antibodies can play an important role in the pathophysiology but controversies exist, since the presence of these antibodies does not guarantee the presence of the disease. Some peripheral nerves where antibodies are deposited do not present alterations. Respiratory or gastrointestinal tract infections may precede Miller Fisher in 70% of the cases, suggesting that an immunologic cross reaction can trigger the syndrome.

**CONCLUSION:** The precocious identification of this clinical picture as well an early treatment with gammaglobulin and or plasmapheresis can deeply modify the progression of the disease and allow a much better prognosis.

**Keywords:** Demyelination, Miller Fisher syndrome, Peripheral neuropathy, Polyneuropathy.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Miller Fisher, considerada uma neuropatia multifocal, cursa com a tríade: ataxia, oftalmoplegia e arreflexia<sup>1,2</sup>. Diversas variações desta tríade já foram descritas, com ênfase nos sintomas que incluem também disbasia, astasia e ataxia de tronco. Os nervos cranianos também podem estar envolvidos, dentre os mais descritos, o nervo facial<sup>2-4</sup>. Esta síndrome é uma variante benigna da síndrome de Guillain-Barré, por sua vez, classificada como uma doença desmielinizante aguda inflamatória e autoimune que acomete o sistema nervoso periférico<sup>1,3</sup>. Na doença de Guillain-Barré há paralisia flácida de caráter agudo, ascendente e simétrico. Fisher descreveu essa síndrome pela primeira vez em 1956, em uma série de pacientes que cursaram clinicamente com a tríade clássica. A doença tem caráter progressivo e associa-se com uma dissociação protéico-citológica no líquido<sup>1,2</sup>. Após sua descrição por Fisher (3 casos), diversos autores publicaram casos isolados com os mesmos achados, incluindo Smith e Walsh, 1957; Neubert em 1958; Darcourt e Cossa em 1959, dentre outros<sup>1</sup>.

1. Biomédico pela Universidade de Santo Amaro (UNISA); Professor de Neurociências da Faculdade Santa Marina e Interno de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). São Paulo, SP, Brasil

2. Graduanda da Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho. São Paulo, SP, Brasil

3. Professor Livre-Docente do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Dr. Daniel Damiani

Rua Bela Cintra, 2117/09 – Jardins

01415-000 São Paulo, SP.

Fone: (11) 9655-2577

E-mail: dani.neurocirurgia@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

O objetivo deste estudo foi alertar para o possível diagnóstico de síndrome Miller Fisher, considerando aspectos relacionados à sua fisiopatologia bem como alguns dos seus principais diagnósticos diferenciais.

## HISTORIA NATURAL E FISIOPATOLOGIA

Na anamnese, em cerca de 70% dos casos, encontrou-se história de infecção do trato respiratório ou mesmo do trato gastrintestinal<sup>4</sup> precedendo o quadro (10 dias em média)<sup>2</sup>. Importante destacar que as enterites por *Campylobacter jejuni* podem desencadear uma forma atípica da síndrome de Guillain-Barré, com envolvimento sensitivo e motor, sendo subclassificada numa neuropatia axonal sensitiva e motora aguda<sup>4</sup>. A presença de infecção progressiva por *C. jejuni* e *Haemophilus influenzae* além de agentes virais tais como Epstein Barr e citomegalovírus parecem contribuir para a formação de anticorpos IgG anti-GQ1b na síndrome de Miller Fisher através de reações imunológicas cruzadas contra a parede destes agentes<sup>5</sup>.

Atualmente a literatura observa diversos acréscimos no que diz respeito à fisiopatologia dessa neuropatia periférica, a descoberta dos anticorpos dirigidos a uma ampla variedade de glicosíngolipídios parece mostrar, pelo menos em parte, o caminho para o entendimento da síndrome de Miller Fisher<sup>4-6</sup>. Em 1992, Chiba e col. pela primeira vez apresentaram os anticorpos antigangliosídeos como fatores determinantes na patogenia da síndrome de Miller Fisher. Neste estudo, Chiba e col. encontrou em 6 pacientes com aumento sérico de IgG anti-GQ1b, numa fase inicial da doença. Com o seu decurso os níveis desses anticorpos mostram-se menores até seu desaparecimento com a resolução da doença<sup>7-11</sup>. Os gangliosídeos são importantes alvos para a resposta imunológica. Uma série de estudos sugere que o ataque imunológico nessa neuropatia periférica é dirigido aos gangliosídeos, responsabilizando-se pelo curso agudo e crônico da doença<sup>4</sup>. Na síndrome de Miller Fisher há formação de anticorpos antigangliosídeos, razão pela qual se encontrou com enorme frequência anti-GQ1b durante a fase sintomática, com rápido declínio após o desaparecimento dos sintomas. Até o momento, em apenas uma única doença, além da síndrome de Miller Fisher, encontrou-se a presença de anti-GQ1b: a encefalite de Bickerstaff. Especula-se que esta encefalite que envolve o tronco encefálico, apresente mecanismos fisiopatológicos muito semelhantes aos do Miller Fisher<sup>4,5,7</sup>.

Durante as duas últimas décadas, diversos estudos têm dado destaque aos mecanismos autoimunes envolvendo as neuropatias periféricas. O alvo do sistema imunológico parece realmente ser os gangliosídeos. Apesar de muita pesquisa, ainda não se conseguiu compreender por completo os mecanismos que desencadeiam a produção de autoanticorpos contra estes gangliosídeos: o que se questiona ainda é se realmente esses anticorpos iniciam a doença ou se há outro fator que a precipite e, na presença desses anticorpos, o processo lesivo às fibras nervosas se instale<sup>7-9</sup>.

Os gangliosídeos são glicosíngolipídios complexos que possuem pelo menos uma molécula de ácido siálico acoplada numa porção interna ou mesmo terminal de galactose. Os gangliosídeos são moléculas que se situam na porção externa da membrana plasmática com caráter anfipático<sup>4,9</sup>.

Yuki descreveu a relação direta entre a presença de IgG anti-

-GQ1b e a gravidade da ataxia cerebelar na síndrome de Miller Fisher<sup>10-12</sup>. Os anticorpos IgG atacam preferencialmente a camada molecular cerebelar, o que também é observado na síndrome de Guillain-Barré com oftalmoplegia e ataxia cerebelar<sup>12-14</sup>. Após estes achados, alguns autores têm proposto uma nova denominação para essa síndrome quando houver oftalmoplegia externa: "Síndrome dos Anticorpos IgG antiGQ1b"<sup>13</sup>. Estudos de imunohistoquímica revelaram a presença de epítopos GQ1b nos nervos oculomotor, troclear e abducente.

Apesar da tentativa de eleger o gangliosídeo GQ1b como um marcador para a síndrome de Miller Fisher, alguns problemas são encontrados: a distribuição do gangliosídeo GQ1b não é homogênea entre os nervos cranianos, nos nervos mais baixos topograficamente (acometidos na síndrome de Miller Fisher limitada ou suas variantes), não se encontrou grandes quantidades de gangliosídeo GQ1b comparado aos nervos superiores; outra questão é que este gangliosídeo está presente em grandes quantidades no nervo ótico; no entanto, não se encontrou acometimento desse nervo na síndrome de Miller Fisher nem mesmo em suas variantes. A simples presença do gangliosídeo GQ1b não explica por completo a apresentação clínica da doença. Nos últimos anos, alguns estudos mostraram que a presença do anticorpo IgG anti-GQ1b por si só não acomete a transmissão neuromuscular, porém atua indiretamente na ativação do sistema complemento. Não se pode esquecer que os modelos animais não mimetizam com fidelidade a capacidade de fixação do complemento<sup>15</sup>. Os estudos eletrofisiológicos bem como biópsias musculares são mais confiáveis na elucidação da real participação dos anticorpos anti-GQ1b na placa motora<sup>4</sup>. O que se deve ter em mente é que apesar de diversos estudos apontarem os anticorpos IgG anti-GQ1b como fortes candidatos na gênese da síndrome de Miller Fisher, não são os únicos fatores a participarem desse mecanismo. Modelos animais que consigam mimetizar com mais fidelidade essa síndrome trarão alvos terapêuticos mais eficazes<sup>4,16,17</sup>.

Willison e col.<sup>9</sup> descreveram testes terapêuticos utilizando os mecanismos de agressão autoimunes baseados na presença de anticorpos IgG anti-GQ1b: em mais de 95% dos casos de síndrome de Miller Fisher, foi evidenciada a presença de IgG anti-GQ1b, sendo negativa no grupo controle. Nos estudos terapêuticos propostos por Willison e col. há utilização de um anti-anticorpo GQ1b, denominado antidisialítico, que terá como função, reagir com anti-GQ1b, anti-GT1a e anti-GD3 além de outros gangliosídeos compostos por epítopos de ácido disialílico. Nessa terapia proposta, há remoção seletiva dos anticorpos antiglicolípide, com remoção dos anticorpos anti-GQ1b séricos. Nesse grupo escocês, Willison e col. formularam uma molécula de antígeno-anticorpo conjugado ao disialilgalactose<sup>7</sup>. Os resultados são promissores e, pela primeira vez na literatura, foi descrito um epítipo com capacidade de ligar-se a uma significativa porção dos anticorpos anti-GQ1b e anti-GD3 eliminando-os quando conjugados à sefarose por imunoabsorção. Esta terapia foi observada em 58 pacientes com sucesso em pouco mais de 50% dos casos, mostrando a necessidade de modificação da molécula ligante para maior especificidade<sup>8</sup>.

O ataque imunológico ao axolema pode causar um período de incapacidade prolongada, devido à transecção axonal que, nes-

te caso configura uma neuropatia axonal aguda motora (outra variante da síndrome de Guillain-Barré) com a presença de diferentes anticorpos incluindo anti-GM1, anti-GD1a, anti-GM1b e anti-GalNac-GD1a<sup>6</sup>.

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Quando se considera a síndrome de Miller Fisher, deve-se pensar, em seus diagnósticos diferenciais incluindo a encefalite de Bickerstaff (descrita em 1957 por Bickerstaff, associando a tríade de Fisher a alterações do nível de consciência), síndrome de Guillain-Barré e hipertensão intracraniana idiopática. A encefalite de Bickerstaff, que envolve o tronco encefálico, apresenta adicionalmente aos sintomas do Miller Fisher, alterações do nível de consciência ou sinais que envolvem os longos tratos nervosos, pouco relacionados à presença de anticorpos anti-GQ1b. Na literatura, encontraram-se alguns relatos de sintomas associados ao Guillain-Barré, porém, correlacionados a hipertensão intracraniana idiopática (4% dos casos em crianças). No caso da síndrome de Miller Fisher, o achado de hipertensão intracraniana idiopática torna-se ainda mais raro<sup>2</sup>. A fisiopatologia responsável pelo aumento da pressão intracraniana ainda não está bem esclarecida, sendo que alguns autores a atribuem ao aumento do volume intracraniano devido à taxa aumentada da produção de líquido pelos plexos coroides, além da incapacidade de drenagem líquórica para os seios venosos com aumento da pressão venosa intracraniana<sup>16</sup>. A figura 1 apresenta alguns sintomas relacionados às síndromes dos anticorpos IgG anti-GQ1b<sup>17</sup>.

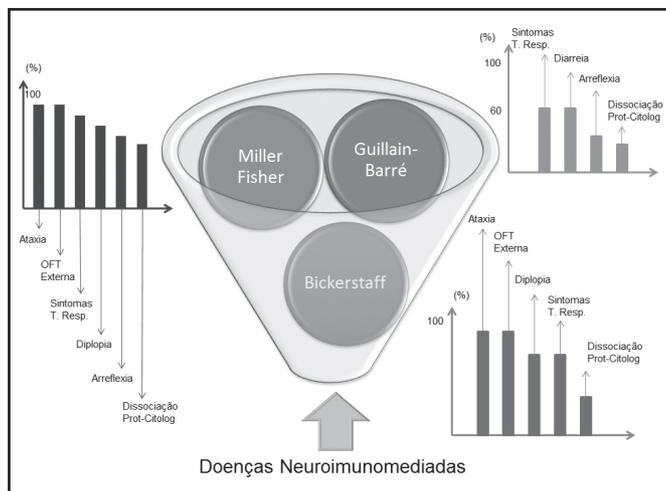


Figura 1 – Correlação entre os achados clínicos e as síndromes dos anticorpos IgG anti-GQ1b.

Modificado de Odaka, Yuki e Hirata<sup>17</sup>. Total de pacientes estudados = 194.

T. Resp = trato respiratório; OFT = Ofatmoplegia; Prot-Citolog = protéico-citológico.

## DISCUSSÃO CLÍNICA

A síndrome de Miller Fisher é uma das variantes da doença de Guillain-Barré, caracterizada pela tríade: oftalmoplegia, ataxia e arreflexia. A síndrome de Miller Fisher é descrita por alguns autores como uma paralisia flácida pós-infecciosa, causada por inflamação e lesão dos nervos periféricos<sup>18,19</sup>. O envolvimento do

nervo facial, ptose e ou anormalidades pupilares são encontrados em alguns casos. Raramente encontramos o acometimento do nervo óptico na síndrome de Miller Fisher, o envolvimento dos pares cranianos segue, em ordem decrescente de acometimento, os pares VII, IX, X, VI e III<sup>23</sup>. É importante considerar a possibilidade da sobreposição dos sintomas da síndrome de Miller Fisher e a doença de Guillain-Barré, com envolvimento do neurônio motor superior como também com o envolvimento da consciência (observado na encefalite do tronco encefálico de Bickerstaff), dificultando seu diagnóstico. Em todas as suas variantes, a presença dos anticorpos IgG anti-GQ1b está presente e seu tratamento com gamaglobulina e ou plasmaférese estão indicados<sup>18</sup>. O diagnóstico dependerá da apresentação clínica bem como de achados laboratoriais tais como a presença de anticorpos séricos IgG anti-GQ1b, porém pelo seu elevado custo, deve-se buscar a dissociação protéico-citológica no líquido: com a evolução da doença, haverá elevação da proteína do líquido na ausência de resposta celular (dissociação protéico-citológica), observada na maioria dos casos<sup>20</sup>.

Nos casos de síndrome de Miller Fisher limitada, com ausência da tríade clássica no período inicial da doença, o diagnóstico pode ser ainda muito mais complicado, sugerindo muitas vezes, doenças vasculares, mesmo que na faixa etária pediátrica. Uma avaliação ampliada deve ser realizada, incluindo ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo com angio-RNM, coagulograma, anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, eletroforese de hemoglobina, fator antinuclear (FAN), antiestreptolisina O (ASLO), fator C3 do complemento, mutação G20210A da protrombina e fator V de Leiden. Quadros virais, tais como meningoencefalite deve ser descartada pelo exame de líquido. A dosagem de anticorpos séricos IgG anti-GQ1b está indicada e deve ser realizada quando possível. Deve-se lembrar que na evolução dessa doença, poderá haver a necessidade de admissão na unidade de terapia intensiva por complicações respiratórias, pressóricas, hipertermia (descritas pela intensa atividade inflamatória dirigida às fibras nervosas) e sinais de disautonomia (tal como alterações pupilares). A administração de gamaglobulina numa dose total de 2 g/kg é o tratamento de escolha (há diversos esquemas alternativos). Há controvérsias na literatura quanto à origem da ataxia, se sensitiva ou cerebelar. O fato é que estudos de imunohistoquímica revelam que os anticorpos IgG anti-GQ1b coram tanto neurônios sensitivos no gânglio da raiz dorsal quanto uma população de neurônios cerebelares na camada molecular<sup>13,21,22</sup>. Após a administração de imunoglobulina, apenas indicamos tratamento de suporte, aguardando a progressiva recuperação desses pacientes, que ocorrerá num período de tempo indeterminado (desde poucos dias até meses ou anos)<sup>21,22</sup>.

Quanto à eletroneuromiografia, os achados mais frequentes são o aumento das latências distais e anormalidades dos potenciais de ação dos nervos sensitivos, sendo raros os casos onde a eletroneuromiografia não mostra alterações<sup>23</sup>.

A RNM na síndrome de Miller Fisher não revela lesões específicas, principalmente no que diz respeito à ataxia. Diversos estudos mostraram a presença de imagens de anormalidades inespecíficas do sistema nervoso central nessa doença. Os estudos são controversos, no que diz respeito ao componente sensorial ou cerebelar da ataxia, talvez ambos estejam envolvidos na fisiopatologia da doença. As

imagens de RNM podem mostrar alterações degenerativas envolvendo o cerebelo, tronco encefálico e ou gânglios dorsais da medula espinhal. Outros estudos mostraram que naqueles pacientes com alteração de sensibilidade proprioceptiva, lesões nos funículos posteriores da medula poderão ser encontradas<sup>24</sup>.

A maioria dos estudos a respeito do tratamento da síndrome de Miller Fisher tem como alvo a utilização de plasmaférese, gama-globulina por via venosa (IgIV), corticosteroides, isoladamente ou em associação. Mori e col. mostraram em 2002, no maior estudo com pacientes com síndrome de Miller Fisher (97 casos), a comparação entre o tratamento com plasmaférese *versus* placebo. Mais tarde apresentaram também dados referentes ao tempo de recuperação após utilização de IgIV *versus* placebo. O tempo médio de desaparecimento da oftalmoplegia foi de 82 dias e de 39 dias para a resolução da ataxia após o início dos sintomas, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que receberam IgIV comparado ao grupo que recebeu plasmaférese. O grupo que não recebeu tratamento também evoluiu com valores muito parecidos quando comparado àqueles que receberam plasmaférese ou IgIV. Um ano após a apresentação dos sintomas, 96% dos pacientes apresentaram a sua remissão completa. Alguns estudos, no entanto, mostraram aumento na velocidade de recuperação quando recebiam IgIV, porém sem alterações estatisticamente significativas na recuperação final<sup>18,21,22</sup>. Quanto à utilização de corticoterapia, os resultados são ainda mais controversos, alguns autores mostram melhora mais aguda, porém sem repercussões em longo prazo quando comparado ao grupo placebo<sup>23</sup>. Em linhas gerais, o tratamento diante do paciente com síndrome de Miller Fisher ou mesmo Guillain-Barré, inclui suporte geral com monitorização das funções vitais, com ênfase na função respiratória e cardiovascular. A paralisia do diafragma pode complicar o estado geral exigindo ventilação mecânica nesses pacientes. Altas doses de IgIV deverão ser administradas: 400 mg/kg por 5 dias (total de 2 g/kg) ou plasmaférese (40-50 mL/kg de plasma por 4 vezes durante uma semana), sendo efetivos num período máximo de duas semanas após o início dos sintomas. A utilização de IgIV não é isenta de riscos: há relatos de nefrotoxicidade e hepatite associadas. Após a fase aguda da doença o paciente deverá ser estimulado a retornar suas funções diárias, o auxílio da fisioterapia bem como da terapia ocupacional são de extrema importância<sup>22</sup>.

Na grande maioria dos casos a recuperação inicia-se com quatro semanas do início do quadro clínico. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam recuperação completa em alguns meses ou até anos, uma pequena porção continua a apresentar hiporreflexia ou arreflexia. Em 5% a 10% dos casos há déficit permanente devido à incapacidade de regeneração axonal. A taxa de mortalidade mundial está em torno de 2% a 3%. Em 5% a 10% dos casos podem ocorrer recaídas, sendo denominadas polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica<sup>25,26</sup>.

## CONCLUSÃO

Como apresentado no presente estudo, muitas vezes o diagnóstico de neuropatia periférica mostra-se um verdadeiro desafio, devendo-se ao fato de ainda não se conhecer os mecanismos envolvidos na agressão ao sistema nervoso. Um quadro agudo de pa-

ralisia flácida remete a diversas etiologias: por exemplo, antes da década de 1980, não se poderia deixar de pensar na poliomielite por sua elevada incidência, porém, com a vacinação, hoje, obriga-se a pensar em outras doenças como Guillain-Barré e, mais raramente, Miller Fisher e Bickerstaff<sup>27</sup>. Como observado neste estudo, estas doenças provavelmente dividem um mesmo mecanismo fisiopatológico, muitas vezes apresentando em comum diversos sintomas, ou mesmo, sobrepondo-se (daí a tentativa de denominação “síndrome dos anticorpos IgG anti-GQ1b”)<sup>17,28</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Bell W, Van Allen M, Blackman J. Fisher syndrome in childhood. *Dev Med Child Neurol* 1970;12(6):758-66.
2. Damasceno A, França Jr MC, Pimenta DS, et al. Bickerstaff's encephalitis, Guillain-Barré syndrome and idiopathic intracranial hypertension: are they related conditions? *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(3-B):744-6.
3. Arnould G, Tridon P, Schmitt J, et al. Ophthalmoplegic form of curable acute polyradiculoneuritis. *Rev Otoneuroophthalmol* 1960;32:425-8.
4. Papanouas K. Anti-GQ1b ganglioside antibody in peripheral nervous system disorders: pathophysiological role and clinical relevance. *Arch Neurol* 2004;61(7):1013-6.
5. Koga M, Gilbert M, Li J, et al. Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry. *Neurology* 2005;64(9):1605-11.
6. Ho TW, Li CY, Cornblath DR, et al. Patterns of recovery in the Guillain-Barre syndromes. *Neurology* 1997;48(3):695-700.
7. Deodhar A, Allen E, Daoud K, et al. Vasculitis secondary to staphylococcal protein A immunoabsorption (Prosorba column) treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(1):3-9.
8. Pierson RN 3<sup>rd</sup>, Loyd JE, Goodwin A, et al. Successful management of an ABO-mismatched lung allograft using antigen-specific immunoabsorption, complement inhibition, and immunomodulatory therapy. *Transplantation* 2002;74(1):79-84.
9. Willison HJ, Townson K, Veitch J, et al. Synthetic disialylgalactose immunoabsorbents deplete anti-GQ1b antibodies from autoimmune neuropathy sera. *Brain* 2004;127(Pt 3):680-91.
10. Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992;31(6):677-9.
11. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993;43(10):1911-7.
12. Yuki N. Acute paresis of extraocular muscles associated with IgG anti-GQ1b antibody. *Ann Neurol* 1996;39(5):668-72.
13. Kornberg AJ, Pestronk A, Blume GM, et al. Selective staining of the cerebellar molecular layer by serum IgG in Miller-Fisher and related syndromes. *Neurology* 1996;47(5):1317-20.
14. Yuki N, Odaka M, Hirata K. Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody: clinical features. *Ophthalmology* 2001;108(1):196-200.
15. Roberts M, Willison H, Vincent A, et al. Serum factor in Miller-Fisher variant of Guillain-Barré syndrome and neurotransmitter release. *Lancet* 1994;343(8895):454-5.
16. Walker RW. Idiopathic intracranial hypertension: any light on the mechanism of the raised pressure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(1):1-5.
17. Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 2001;70(1):50-5.
18. Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, et al. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;24(1): CD004761.
  19. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56(8):1104-6.
  20. Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, et al. Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J Neuroimmunol* 2004;148(1-2):200-5.
  21. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Plasmapheresis and Miller Fisher syndrome: analysis of 50 consecutive cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(5):680.
  22. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007;68(14):1144-6.
  23. Carvalho AA, Galvão MD, Rocha MS, et al. Miller Fisher syndrome and optic neuritis: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(4):1115-7.
  24. Inoue N, Ichimura H, Goto S, et al. MR imaging findings of spinal posterior column involvement in a case of Miller Fisher syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(4):645-8.
  25. Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 1995;118(Pt 3):577-95.
  26. McKhann GM, Cornblath DR, Ho T. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet* 1991;338(8767): 593-7.
  27. Dias-Tosta E, Kückelhaus CS. Guillain-Barré syndrome in a population less than 15 years old in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(2-B):367-73.
  28. McLeod JG. Investigation of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58(3):274-83.

# O uso da corrente polarizada na Fisioterapia\*

## Using polarized current in Physiotherapy

Dérick Patrick Artioli<sup>1</sup>, Eloísa Sanches Pereira do Nascimento<sup>2</sup>, Jacqueline Coutinho dos Santos<sup>2</sup>, Larissa Fernanda do Nascimento Celeste<sup>2</sup>, Liliane Santini<sup>2</sup>, Mario Chueire de Andrade Junior<sup>2</sup>, Márcia Rosângela Buzanello<sup>3</sup>, Gladson Ricardo Flor Bertolini<sup>4</sup>

\*Recebido do Laboratório de Estudo das Lesões e Recursos Fisioterapêuticos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Cascavel, PR.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A corrente polarizada pode ser utilizada em diferentes tipos de lesões, contudo a literatura é escassa no campo fisioterapêutico. O objetivo deste estudo foi apresentar por meio de revisão da literatura os efeitos da corrente polarizada e explorar suas diferentes formas de aplicação pela fisioterapia.

**CONTEÚDO:** Utilizaram-se os bancos de dados LILACS, Medline e Scielo com as seguintes palavras-chave: corrente polarizada; corrente galvânica; corrente farádica; corrente exponencial; correntes Diadinâmicas de Bernard; corrente de alta voltagem; microcorrente; iontoforese. Foram revisadas 13 referências bibliográficas, do período de 1983 a 2009, além do uso de estudos não indexados a essas bases de dados para a contextualização do assunto. Encontrou-se que esse tipo de corrente proporciona benefícios à pacientes com complicações traumato-ortopédicas, neurológicas, desportivas ou até mesmo pós-mastectomia, em virtude de seu efeito analgésico, anti-inflamatório, vascular, eletroestimulador, cicatricial e ósseo.

**CONCLUSÃO:** A analgesia, os efeitos vasculares e cicatriciais são os mais citados pelos estudos encontrados, destacando-se o uso da corrente diadinâmica de Bernard e da corrente de alta voltagem. No entanto, outros estudos deverão ser realizados para que maiores conclusões sejam obtidas.

**Descritores:** Fisioterapia, Iontoforesis, Modalidade da fisioterapia, Reabilitação, Terapia por estimulação elétrica.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJETIVES:** The polarized current can be used in different types of injuries, but the literature is scarce in the physical therapy field. The aim of this study was to present through literature the effects of polarized current and explore different ways of applying for physiotherapy.

**CONTENTS:** We used the databases LILACS, Medline and Scielo with the following keywords: polarized current, galvanic current, faradic current; current exponential; diadynamic Bernard; high voltage current, microcurrent, iontophoresis. 13 references were reviewed from the period 1983 to 2009, and the use of other not indexed studies for the contextualization of the subject. Found that this type of current provides benefits to patients with trauma-orthopedic complications, neurological, sports or even post mastectomy because of their analgesic effect, anti-inflammatory, vascular, nerve stimulators and bone healing.

**CONCLUSION:** Analgesia, the vascular and tissue healing effects are the most cited studies found by polarized current, especially the use of diadynamic Bernard current and high voltage current. However, other studies should be conducted to further conclusions can be made.

**Keywords:** Electric stimulation therapy, Iontophoresis, Physical therapy modalities, Physiotherapy, Rehabilitation.

### INTRODUÇÃO

A eletrotermofototerapia é uma modalidade vastamente utilizada por fisioterapeutas, sendo a aplicação de corrente polarizada uma das possibilidades terapêuticas, apesar de pouco difundida. Existem diferentes aparelhos, efeitos e propósitos para justificar sua utilização, podendo a especificação da situação de uso intensificar seus benefícios no tratamento, assim como, ser a corrente de preferência<sup>1</sup>.

Este tipo de corrente tem sentido unidirecional, ou seja, os elétrons dirigem-se do pólo negativo para o positivo a partir do circuito gerador, dando assim o caráter de polarizada, tendo o fluxo convencional da corrente o sentido contrário<sup>2</sup>. Dentre os efeitos promovidos em consequência dos fenômenos alternados de polarização e despolarização tecidual, destacam-se a analgesia, efeito anti-inflamatório, bacteriostático, redução de edema, eletroestimulação muscular, além de facilitar o processo de cicatrização tecidual. Os aparelhos que disponibilizam esse tipo de corrente apresentam suas indicações principalmente em casos de origem traumato-ortopédica, neurológica ou desportiva<sup>2-5</sup>.

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

2. Fisioterapeuta Formado pelo Curso de Fisioterapia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Cascavel, PR, Brasil

3. Fisioterapeuta, Professora Assistente, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Cascavel, PR, Brasil

4. Fisioterapeuta, Professor Adjunto do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE). Cascavel, PR, Brasil

Apresentado em 20 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 19 de agosto de 2011

Endereço para correspondência:

Dérick Patrick Artioli

Av. Condessa de Vimieiros, 924, Centro

11740-000 Itanhaém, SP.

Fone: (13) 34273612

E-mail: derricksantacasa@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Foi realizada uma revisão bibliográfica nos bancos de dados LILACS, Medline e Scielo com as seguintes palavras-chave: corrente polarizada; corrente galvânica; corrente farádica; corrente exponencial; correntes diadinâmicas de Bernard; corrente de alta voltagem; microcorrente; iontoforese. Foram excluídos os estudos em que o tipo de corrente não estava relacionada ao tratamento fisioterapêutico, restando poucos do período de 1983 a 2009. Visto o pequeno número encontrado, decidiu-se então, fazer uso de estudos não indexados para a contextualização do assunto.

O objetivo deste estudo foi apresentar os efeitos da corrente polarizada e explorar suas diferentes formas de aplicação pela fisioterapia.

## EFEITOS

### Analgésico e anti-inflamatório

O uso de corrente polarizada para proporcionar efeito analgésico e anti-inflamatório é descrito com maior frequência na iontoforese, que utiliza corrente galvânica para aumentar a transferência através da pele de fármacos ionizáveis, existem estudos em animais e em humanos (*in vivo*) dessa modalidade<sup>6-8</sup>. No estudo de Bruin, Mangold e Menzi<sup>9</sup> compararam-se dois protocolos de tratamento para tendinopatia patelar, sendo o primeiro composto por fisioterapia convencional e o segundo com a adição de iontoforese, os autores descreveram diminuição significativa da dor quando a iontoforese foi associada ao tratamento. Em estudo de caso, Crevenna e col.<sup>10</sup> relataram que a combinação de fisioterapia convencional, iontoforese e ultrassom terapêutico (pulsado) foram capazes de minimizar os sintomas (dor regional crônica) e os achados radiográficos de uma bursite trocântérica calcificada. Até mesmo no caso de artrite reumatoide seu efeito analgésico é citado como adjunto no tratamento, porém, sua eficácia diminui à medida que o tempo que o indivíduo possui a doença aumenta<sup>11</sup>.

Contudo, nem todos os estudos descrevem resultados positivos com a adição da iontoforese. No caso de disfunção da articulação temporomandibular a aplicação associada de terapia manual e exercícios demonstrou eficácia na redução de incapacidade e na percepção de melhora dos pacientes, com ou sem a associação de iontoforese<sup>12</sup>. O mesmo foi descrito com respeito à epicondilitis lateral do cotovelo, em que Bisset e col.<sup>13</sup> não encontraram estudos comprovando melhores resultados com o uso dessa modalidade.

Outras formas de uso da corrente polarizada também proporcionam efeito analgésico e anti-inflamatório, como é o caso da corrente diadinâmica de Bernard, corrente de alta voltagem (High Volt) e as microcorrentes. As correntes diadinâmicas de Bernard (cinco tipos) transformam a corrente elétrica alternada fornecida ao equipamento em correntes polarizadas retificadas em fase ou semifase, sendo os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios mais descritos pelas correntes Difásicas Fixa e Longo Período<sup>14</sup>.

A corrente de alta voltagem tem uso restrito no Brasil, sendo dada maior importância aos seus outros efeitos, apesar de sua característica analgésica<sup>15,16</sup>. Contudo, mesmo na ausência de diferenças significativas, Sandoval e col.<sup>17</sup> relatam possíveis efeitos clínicos importantes desta corrente.

Com relação às microcorrentes Alcaide e Almeida<sup>18</sup> relataram diminuição significativa da dor na ruptura muscular parcial do reto femoral (humanos), comparado a um grupo placebo. Ao

contrário, Allen, Mattacola e Perrin<sup>4</sup> avaliaram o tratamento da dor muscular tardia, induzida no músculo bíceps braquial, comparando um grupo placebo com indivíduos que receberam tratamento, e não observaram redução significativa da dor. Portanto, relatam que há a necessidade de outros estudos para comprovar a eficácia das microcorrentes no que diz respeito à dor.

### Vascular

As correntes mais utilizadas com a finalidade de proporcionar remoção ou acúmulo de líquido são as diadinâmicas de Bernard, principalmente o tipo Monofásica Fixa (50 Hz, com retificação de semionda) e Curto Período (alterna 50 e 100 Hz a cada segundo). Em casos agudos, o pólo positivo é colocado no local da lesão e o pólo negativo onde se deseja orientar a remoção de líquido, pelo efeito conhecido como endosmose. A inversão da colocação dos eletrodos também pode ser utilizada em situações crônicas, quando a intenção é atrair líquido para o local da lesão<sup>3</sup>. A corrente de alta voltagem também é descrita como uma opção na redução de edema<sup>15</sup>, tanto em estudos experimentais<sup>19-27</sup>, estudos clínicos<sup>28</sup>, como seu efeito na redução de linfedema pós-mastectomia em sete semanas de tratamento (50 Hz, modo de estimulação sincronizado, relação *on/off* 3:9 s, rampa de subida/descida 2:1 s, 14 sessões, 20 minutos de aplicação)<sup>29</sup>. A redução de edema por esta corrente ocorre devido à diminuição da permeabilidade na microcirculação, ou seja, com a diminuição dos poros capilares um menor número de proteínas dirige-se ao espaço intersticial e com isso menos líquido também<sup>29,30</sup>. O efeito vascular das correntes polarizadas é principalmente utilizado em traumas e atividades esportivas<sup>31</sup>.

### Eletroestimulação muscular

Este efeito proporciona manutenção de propriedades histológicas do músculo, evitando a atrofia musculoesquelética por denervação, como no caso de lesão medular<sup>32,33</sup>. No entanto, essa contração muscular induzida ocorre de maneira diferente da contração voluntária (fisiológica), com a ativação de maior número de unidades motora e com as fibras do tipo II (brancas) sendo recrutadas antes que as do tipo I (vermelhas). Isso gera maior força muscular, porém, pode ocorrer fadiga mais rapidamente caso não seja respeitado o tempo de repolarização nervosa, ou seja, descanso da fibra muscular<sup>34</sup>.

A comparação de corrente farádica com corrente russa (corrente despolarizada) no tratamento após fratura de tíbia e fíbula de camundongos, com o uso de 50 Hz em ambos os aparelhos, demonstrou melhores resultados (após seis sessões) no desempenho motor no grupo que utilizou a corrente polarizada<sup>35</sup>. Em outro estudo, com animais (ratos), envolvendo a denervação do músculo tibial anterior, após quatro semanas de tratamento (corrente monopolar, exponencial, 20 Hz, 20 contrações intensas, tempo *on/off* 3:6s) ocorreu hiperexcitabilidade muscular, demonstrando o efeito benéfico desse tipo de corrente no tratamento de músculo desnervado<sup>36</sup>. Existe também a possibilidade do uso da corrente de alta voltagem para esta finalidade, visando um menor desconforto do estímulo elétrico<sup>37</sup>. Contudo, o uso da eletroestimulação muscular em pacientes com comprometimento ortopédico, traumatológico e no ambiente esportivo, é atribuído com maior frequência às correntes despolarizadas (Corrente Russa e FES)<sup>38</sup>.

### Cicatricial

Estudos em animais e humanos apontam a corrente de alta voltagem como tendo efeito benéfico na cicatrização de lesões cutâneas crônicas<sup>15,39</sup>. Isso foi demonstrado com a redução de 44,8% e de 100% de úlceras de decúbito (estágio IV), após uma e sete semanas respectivamente, de tratamento com corrente de alta voltagem (monofásica pulsada, 105 Hz, 50 µs, aplicação diária, cinco vezes por semana) enquanto houve um aumento do tamanho das úlceras no grupo controle (11%-28,9%)<sup>39</sup>.

No estudo de Houghton e col.<sup>40</sup>, utilizando corrente de alta voltagem (100 Hz, 100 µs, 150 V, 45 minutos, três vezes por semana) ocorreu redução em média de 44,3% do tamanho das úlceras crônicas após quatro semanas de tratamento. Similarmente, também foi observada por Davini e col.<sup>41</sup> uma redução de 18% a 100% em lesões cutâneas crônicas de quatro indivíduos após 10 semanas de tratamento com corrente de alta voltagem (corrente monofásica, quadrática, pulsos duplos e gêmeos, 100 Hz, 10 µs, 150 V, 30 min, três vezes por semana). Fato também observado por Griffin e col.<sup>42</sup>, no tratamento de úlceras de pacientes que sofreram lesão medular (100 Hz, 200 V, uma hora por dia, 20 dias consecutivos). Contudo, apesar de diferentes estudos apontarem o efeito cicatricial da corrente de alta voltagem, os parâmetros de estimulação ainda são controversos<sup>43-45</sup>.

### Tecido ósseo

Além de condições inflamatórias e osteomioarticulares, a corrente polarizada também é citada no tratamento de calcificações ectópicas e em alterações de consolidação<sup>6,46</sup>. Carvalho<sup>46</sup> cita que em pseudoartrose do colo femoral a corrente galvânica foi utilizada como forma de tratamento, ocorrendo alívio da dor e retorno funcional após 208 dias de tratamento e com seguimento de 10 meses. Porém, a literatura, com respeito à estimulação transcutânea, é escassa no uso desse tipo de corrente no caso de comprometimento ósseo isolado, tornando necessários mais estudos envolvendo essa aplicação.

### CONCLUSÃO

A partir da análise dos benefícios da corrente polarizada, a analgesia, os efeitos vasculares e cicatriciais são os mais citados pela literatura. Destacando-se o uso das correntes diadinâmicas de Bernard e da corrente de alta voltagem, apesar da descrição de uso dessas correntes para outros fins. No entanto, a literatura ainda carece de outros estudos para maior certificação do uso da corrente polarizada.

### REFERÊNCIAS

- Maldonado DC, Ferreira MC, Ribeiro RPP, et al. Registros eletromiográficos para ilustrar as aulas de fisiologia neuromuscular. *ConScientiae Saúde* 2005;4:79-86.
- Rossoni MA, Nakayama GK, Bertolini GRF. Correntes diadinâmicas de Bernard com e sem iontoforese na DTM: ensaio clínico randomizado. *Arq Ciênc Saúde Unipar* 2009;13(1):3-8.
- Bertolini GRF, Breda D. Uso das correntes diadinâmicas de Bernard (DF e CP) no tratamento de hiperidrose. Avaliação de 10 casos. *Fisioter Bras* 2002;3:231-6.
- Allen JD, Mattacola CG, Perrin DH. Effect of microcurrent stimulation on delayed-onset muscle soreness: a double-blind comparison. *J Athl Train* 1999;34(4):334-7.
- Szuminsky NJ, Albers AC, Unger P, et al. Effect of narrow, pulsed high voltages on bacterial viability. *Phys Ther* 1994;74(7):660-7.
- Guaratini MI, Oliveira AS, Castro CES. A iontoforese na prática fisioterapêutica. *Fisioter Bras* 2007;8(6):430-5.
- Panus PC, Ferslew KE, Tober-Meyer B, et al. Ketoprofen tissue permeation in swine following cathodic iontophoresis. *Phys Ther* 1999;79(1):40-9.
- Curdy C, Kalia YN, Naik A, et al. Piroxicam delivery into human stratum corneum in vivo iontophoresis versus passive diffusion. *J Control Release* 2001;76(1-2):73-9.
- de Bruin ED, Mangold S, Menzi C. Evidence based evaluation of conservative treatment options for patellar tendinitis syndromes. *Sportverletz Sportschaden* 2003;17(4):165-70.
- Crevenna R, Kéilani M, Wiesinger G, et al. Calcific trochanteric bursitis: resolution of calcifications and clinical remission with non-invasive treatment. A case report. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(8-9):345-8.
- Krawczyk-Wasielewska A, Kuncewicz E, Sobieska M, et al. Assess of patients' functional condition with rheumatoid arthritis before and after physical therapy treatment. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 2009;74(6):361-6.
- Furto ES, Cleland JA, Whitman JM, et al. Manual physical therapy interventions and exercise for patients with temporomandibular disorders. *Cranio* 2006;24(4):283-91.
- Bisset L, Paungmali A, Vicenzino B, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials on physical interventions for lateral epicondylalgia. *Br J Sports Med* 2005;39(7):411-22.
- Carvalho AR, Fungueto EM, Canzi IM, et al. Correntes diadinâmicas de Bernard e iontoforese no tratamento da dor lombar. *Fisioterapia em Movimento* 2005;18(4):11-9.
- Davini R, Nunes CV, Guirro ECO, et al. Estimulação elétrica de alta voltagem: uma opção de tratamento. *Rev. Bras. Fisioter* 2005;9(3):249-56.
- Holcomb W, Rubley MD, Girouard TJ. Effect of the simultaneous application of NMES and HVPC on knee extension torque. *J Sport Rehabil* 2007;16(4):307-18.
- Sandoval MC, Ramirez C, Camargo DM, et al. Effect of high-voltage pulsed current plus conventional treatment on acute ankle sprain. *Rev Bras Fisioter* 2010;14(3):193-9.
- Alcaide AR, Almeida FS. Terapia por microcorrentes no tratamento da ruptura muscular parcial do reto femoral. *O Mundo da Saúde* 1995;25(4):400-3.
- Cook HA, Morales M, La Rosa EM, et al. Effects of electrical stimulation on lymphatic flow and limb volume in the rat. *Phys Ther* 1994;74(11):1040-6.
- Dolan MG, Graves P, Nakazawa C, et al. Effects of ibuprofen and high-voltage electric stimulation on acute edema formation after blunt trauma to limbs of rats. *J Athl Train* 2005;40(2):111-5.
- Dolan MG, Mychaskiw AM, Mattacola CG, et al. Effects of cool-water immersion and high-voltage electric stimulation for 3 continuous hours on acute edema in rats. *J Athl Train* 2003;38(4):325-9.
- Dolan MG, Mychaskiw AM, Mendel FC. Cool-water immersion and high-voltage electric stimulation curb edema formation in rats. *J Athl Train* 2003;38(3):225-30.
- Mendel FC, Wylegala JA, Fish DR. Influence of high voltage pulsed current on edema formation following impact injury in rats. *Phys Ther* 1992;72(9):668-73.

24. Taylor K, Fish DR, Mendel FC, et al. Effect of a single 30-minute treatment of high voltage pulsed current on edema formation in frog hind limbs. *Phys Ther* 1992;72(1):63-8.
25. Taylor K, Fish DR, Mendel FC, et al. Effect of Electrically Induced Muscle Contractions on Posttraumatic Edema Formation in Frog Hind Limbs. *Phys Ther* 1992;72(2):127-32.
26. Taylor K, Mendel FC, Fish DR, et al. Effect of high-voltage pulsed current and alternating current on macromolecular leakage in hamster cheek pouch microcirculation. *Phys Ther* 1997;77(12):1729-40.
27. Nascimento CM, Cunha DM, Bertolini GRF. Efeitos da corrente de alta voltagem sobre o edema, em patas de ratos, produzido por compressão nervosa. *The FIEP Bulletin* 2010;80:105-9.
28. Griffin JW, Newsome LS, Stralka SW, et al. Reduction of chronic posttraumatic hand edema: a comparison of high voltage pulsed current, intermittent pneumatic compression, and placebo treatments. *Phys Ther* 1990;70(5):279-86.
29. Garcia LB, Guirro ECO. Efeitos da estimulação de alta voltagem no linfedema pos-mastectomia. *Rev Bras Fisioter* 2005;9(2):243-8.
30. Karnes JL, Mendel FC, Fish DR, et al. High-voltage pulsed current: its influence on diameters of histamine-dilated arterioles in hamster cheek pouches. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76(4):381-6.
31. Lopes AD, Barreto HJ, Aguiar RC, et al. Brazilian physiotherapy services in the 2007 Pan-American Games: injuries, their anatomical location and physiotherapeutic procedures. *Phys Ther Sport* 2009;10(2):67-70.
32. Brasileiro SJ, Castro SC, Parizotto AN. Parâmetros manipuláveis clinicamente na estimulação elétrica neuromuscular (EENM). *Fisioter Bras* 2002;3(1):16-24.
33. Boonyarom O, Kozuka N, Matsuyama K, et al. Effect of electrical stimulation to prevent muscle atrophy on morphologic and histologic properties of hindlimb suspended rat hindlimb muscles. *Am J Phys Med Rehabil* 2009;88(9):719-26.
34. Sinacore DR, Delitto A, King DS, et al. Type II fiber activation with electrical stimulation: a preliminary report. *Phys Ther* 1990;70(7):416-22.
35. Sousa AM, Silva NFDS, Abdon APV. Estudo comparativo da corrente russa e farádica no desempenho motor pós-fratura em camundongos. *Ter Man* 2007;5(22):333-7.
36. Russo TL, Franca CN, Castro CES, et al. Alterações da cronaxia, da reobase e da acomodação no musculo esquelético denervado submetido a eletroestimulação. *Rev Bras Fisioter* 2004;8(2):169-75.
37. Wong RA. High voltage versus low voltage electrical stimulation. force of induced muscle contraction and perceived discomfort in healthy subjects. *Phys Ther* 1986;66(8):1209-14.
38. Kim KM, Croy T, Hertel J, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation after anterior cruciate ligament reconstruction on quadriceps strength, function, and patient-oriented outcomes: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther* 2010;40(7):383-91.
39. Kloth LC, Feedar JA. Acceleration of wound healing with high voltage, monophasic, pulsed current. *Phys Ther* 1988;68(4):503-8.
40. Houghton PE, Kincaid CB, Lovell M, et al. Effect of electrical stimulation on chronic leg ulcer size and appearance. *Phys Ther* 2003;83(1):17-28.
41. Davini R, Nunes CV, Guirro ECO, et al. Tratamento de úlceras cutâneas crônicas por meio da estimulação elétrica de alta voltagem. *Rev Ciênc Méd (Campinas)* 2005;14(3):249-58.
42. Griffin JW, Tooms RE, Mendius RA, et al. Efficacy of high voltage pulsed current for healing of pressure ulcers in patients with spinal cord injury. *Phys Ther* 1991;71(6):433-42.
43. Brown M, Gogia PP, Sinacore DR, et al. High-voltage galvanic stimulation on wound healing in guinea pigs: longer-term effects. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76(12):1134-7.
44. Fitzgerald GK, Newsome D. Treatment of a large infected thoracic spine wound using high voltage pulsed monophasic current. *Phys Ther* 1993;73(6):355-60.
45. Franek A, Polak A, Kucharzewski M. Modern application of high voltage stimulation for enhanced healing of venous crural ulceration. *Med Eng Phys* 2000;22(9):647-55.
46. Carvalho AM. Tratamento de pseudartrose do colo femoral com o uso de corrente galvânica. *Rev Bras Ortop* 1983;18(5):185-7.

# Traqueostomia precoce no desmame da ventilação mecânica\*

## Early tracheostomy in weaning from mechanical ventilation

Lucas Lima Ferreira<sup>1</sup>, Odete Mauad Cavenaghi<sup>2</sup>

\*Recebido do Departamento de Fisioterapia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME/FAMERP). São José do Rio Preto, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Retirar o paciente da ventilação mecânica (VM) pode ser mais difícil que mantê-lo. O processo de retirada do suporte ventilatório ocupa em torno de 40% do tempo total de VM. A traqueostomia precoce é considerada quando realizada em até oito dias em pacientes com previsão de permanecer sob VM por mais de 14 dias. O objetivo deste estudo foi fazer uma análise das vantagens e desvantagens da traqueostomia precoce no desmame da VM e sua aplicação na prática clínica.

**CONTEÚDO:** Serão apresentadas as vantagens relacionadas à traqueostomia precoce (traqueostomia percutânea de dilatação [TPD] e traqueostomia cirúrgica [TC]), as quais incluem: diminuição da resistência das vias aéreas, menores ulcerações orolabiais, facilitação da higiene oral e da limpeza broncopulmonar, menor número de infecções pulmonares, melhora do conforto do paciente, permite maior mobilidade do paciente e facilita o processo de desmame. Como desvantagem considerou-se a presença de pneumonia associada à VM e as complicações da intubação orotraqueal.

**CONCLUSÃO:** Segundo a literatura pesquisada, ainda há divergências acerca da definição dos conceitos de traqueostomia precoce, porém as vantagens e desvantagens da técnica parecem estar bem elucidadas e com boas evidências para a prática clínica.

**Descritores:** Desmame, Ventilação mecânica, Traqueostomia precoce, Traqueostomia tardia.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Remove patient from mechanical ventilation (MV) may be more difficult to maintain it. The process of withdrawal of ventilatory support occupies about 40% of the total time on MV. Early tracheostomy is considered when held up to eight days in patients expected to remain on MV for more than 14 days. The aim of this study was to analyze the advantages and disadvantages of early tracheostomy in weaning from MV and its application in clinical practice.

**CONTENTS:** Spoke about the advantages related to early tracheostomy (percutaneous dilatational tracheostomy [PDT] and surgical tracheostomy [TC]), which include: reduction in airway resistance, smaller oro-labial ulcerations, facilitation of oral hygiene and cleaning bronchopulmonary, fewer lung infections, improved patient comfort, allows greater patient mobility and facilitates the weaning process. The disadvantage was considered the presence of ventilator-associated pneumonia and complications of intubation.

**CONCLUSION:** According to the research literature, there are still disagreements over the definitions of early tracheostomy, however, the advantages and disadvantages of the technique appear to be fully understood and with good evidence for clinical practice.

**Keywords:** Early tracheostomy, Late tracheostomy, Mechanical ventilation, Weaning.

### INTRODUÇÃO

Retirar o paciente da ventilação mecânica (VM) pode ser mais difícil que mantê-lo. O processo de retirada do suporte ventilatório ocupa ao redor de 40% do tempo total de VM. Durante muito tempo não foi possível definir o papel da traqueostomia (TQT) no desmame ventilatório e o momento certo de realizá-la. Não há uma regra geral em relação ao tempo que se deve realizar este procedimento, pois o mesmo é individualizado<sup>1,2</sup>.

A traqueostomia precoce (TQTP) foi considerada por alguns autores<sup>1,2</sup>, quando realizada em até 48 horas de VM em pacientes com previsão de suporte ventilatório mecânico (SVM) por mais de 14 dias. Entretanto, estudos atuais têm considerados precoce, a TQT realizada entre 6 e 8 dias de intubação laríngea<sup>3,4</sup>.

A retirada do suporte ventilatório mecânico (SVM) deve ser nor-teada seguindo rotina de conduta rigorosa, através de teste de respiração espontânea (TRE), que seleciona os pacientes com maior probabilidade de sucesso no desmame e extubação traqueal. No entanto, os pacientes que não conseguem passar no TRE

1. Aprimorando em Fisioterapia Hospitalar pelo Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME/FAMERP). São José do Rio Preto, SP, Brasil

2. Fisioterapeuta da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME/FAMERP); Especialista em Fisioterapia Cardiorrespiratória pela Universidade Cidade de São Paulo (UNICID); Supervisora do Aprimoramento em Fisioterapia da FAMERP. São José do Rio Preto, SP, Brasil

Apresentado em 14 de dezembro de 2010

Aceito para publicação em 18 de agosto de 2011

Endereço para correspondência:

Lucas Lima Ferreira

R. Prof. Enjolrás Vampré, 190/33 – Vila Santa Cândida

15091-290 São José do Rio Preto, SP.

Fone: (17) 9183-7915

E-mail: lucas\_lim21@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

por duas vezes consecutivas podem ser considerados de desmame difícil e devem ser investigados acerca da causa da dificuldade a fim de se estabelecerem terapias para sua reversão<sup>1</sup>.

A avaliação das causas respiratórias e ventilatórias da falência de desmame envolvem a medida da força muscular, através da pressão inspiratória máxima (Pimax) e da *endurance*, através do índice de resistência à fadiga (IRF)<sup>1</sup>. Assim que a causa da insuficiência respiratória estabiliza-se e a necessidade de suporte ventilatório mecânico começa a ser revertida, deve-se dar atenção ao processo de suspensão do suporte mecânico<sup>5,6</sup>. Em pacientes que necessitam de VM, a dependência pode ser causada por diversos fatores<sup>6,7</sup> ou mecanismos (Quadro 1).

Quadro 1 – Mecanismos associados à dependência de ventilação mecânica<sup>8</sup>

Fatores sistêmicos
Comorbidades crônicas (doenças cardiopulmonares, tumores, HIV, cirrose hepática, insuficiência renal crônica)
Desnutrição
Fatores mecânicos
Aumento do trabalho respiratório
Redução da capacidade muscular (miopatia da doença crônica, lesão diafragmática, doenças neuromusculares, lesão da medula espinhal)
Desequilíbrio entre a carga respiratória e a capacidade muscular pulmonar
Obstrução alta de vias aéreas (estenose traqueal, laringotraqueomalacia)
Fatores iatrogênicos
Falha no reconhecimento da capacidade de extubação
Uso de modos respiratórios inadequados com desconforto do paciente
Uso excessivo de sedativos
Uso de esteroides
Ausência de protocolo de desmame do respirador
Inexperiência das equipes médica e de enfermagem
Erro médico
Complicações intra-hospitalares
Infecções
Aspiração recorrente
Distúrbios psicológicos (depressão, ansiedade, alteração do ciclo sono-vigília)

HIV – vírus da imunodeficiência humana

A TQT diminui a resistência e o trabalho ventilatório, facilitando o desmame dos pacientes com alterações acentuadas da mecânica respiratória<sup>9</sup>. O uso da traqueostomia precoce (TQTP) no curso da insuficiência respiratória pode reduzir o risco da extubação precoce e as complicações associadas à reintubação<sup>10</sup>, assim como facilitar o acesso às vias aéreas em pacientes que dependem de VM<sup>11</sup>.

A principal indicação da TQT é diminuir o desconforto com a via aérea artificial e facilitar a remoção de secreções pulmonares, sendo que esses benefícios podem possibilitar a redução do tempo de ventilação artificial, a incidência de pneumonia e o tempo de internação<sup>10,11</sup>. Pelas vantagens apresentadas, muitos médicos têm adotado a TQT na prática clínica, enquanto outros utilizam este procedimento somente em algumas raras circunstâncias<sup>12-14</sup>. Outras indicações da TQT incluem evitar complicações da IOT, como lesões laríngeas (p. ex.: edema e estenose) oferecendo vantagens, como a facilitação do desmame em pacientes que permanecem sob VM em longo prazo, facilitação dos cuidados da enfermagem, diminuição do deslocamento da cânula e promo-

ção de conforto ao paciente que inclui a possibilidade de falar e alimentar-se por via oral<sup>15-17</sup>.

A TQT precoce em pacientes com previsão de permanecer por mais de 15 dias em suporte ventilatório mecânico, trás inúmeros benefícios ao paciente e à equipe médica<sup>1,18</sup>. Entretanto, a prática deste procedimento ainda é controversa, devido à inexistência de diretrizes para selecionar qual paciente deve ser submetido a ela, assim como o período ideal para a sua realização. Estes fatores colaboram para que a sua realização seja baseada em aspectos clínicos subjetivos, transformando-a em decisão individual de cada serviço ou do próprio intensivista<sup>19,20</sup>.

Realizou-se levantamento bibliográfico nas bases de dados Pubmed, Medline, LILACS e Scielo entre os anos de 1999 a 2010, salvo um estudo de 1985 e outro de 1989, devido a sua importância na literatura. Os termos utilizados na busca em várias combinações foram: traqueostomia precoce e tardia; desmame e ventilação mecânica.

O objetivo deste estudo foi fazer uma análise das possíveis vantagens e desvantagens da TQTP no desmame da VM e sua aplicação na prática clínica.

## TRAQUEOSTOMIA E VENTILAÇÃO MECÂNICA

A TQT previne lesões em vias aéreas, facilita o trabalho da enfermagem, facilita a transferência do paciente em UTI, promove conforto ao paciente, permite a fala e a alimentação por via oral e ainda pode promover benefícios psicológicos<sup>12</sup>. Porém, o alto custo e complicações da TQT podem adiar a sua aplicação, sendo que, para pacientes com previsão de permanecer por mais de 15 dias sob VM, a TQT é indicada e deve ser aplicada o mais rápido possível. Uma vez que a decisão é tomada, o procedimento deve ser realizado, salvo em circunstâncias como risco de morte, instabilidade cardiorrespiratória, coagulopatia não corrigida, entre outras<sup>21</sup>. Estudo<sup>22</sup> com 412 UTI das Américas do Sul e do Norte e a Europa, observou que 75% dos pacientes em VM estavam com IOT, 24% estavam traqueostomizados e apenas 1% com máscara facial. Nos pacientes traqueostomizados, a média de dias da realização da TQT foi de 11 dias (variando de 5 a 9 dias) após a intubação. A frequência da TQT variou significativamente dependendo da condição do paciente e do tempo de iniciação da VM. Em até três semanas sob VM, a TQT foi realizada com mais frequência em pacientes com distúrbios neuromusculares (31,3%), em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (14,8%) ou insuficiência respiratória (9,1%).

Após três semanas, a proporção de pacientes com TQT não apresentou diferenças significantes entre os diagnósticos. Em relação à aplicação da TQT de acordo com os países, o Brasil foi o país que mais utilizou a aplicação deste recurso, sendo que 27% dos pacientes eram traqueostomizados. Já o Chile, foi o país que menos utilizou deste recurso, sendo que apenas 13% dos pacientes eram traqueostomizados<sup>22</sup>.

Estudo prospectivo<sup>23</sup> avaliou 74 pacientes que necessitaram de VM prolongada. Os pacientes foram divididos em dois grupos: os traqueostomizados precocemente, onde a TQT foi realizada antes de qualquer tentativa de desmame e os traqueostomizados de modo seletivo, onde a TQT foi feita após a tentativa de desmame e extubação orotraqueal. A TQT precoce foi realizada na

média de 6 dias sob VM em 21 pacientes (33%). Todos os pacientes que foram submetidos à TQTP sobreviveram e tiveram o desmame com sucesso. A TQT seletiva foi realizada em 53 pacientes sendo que foi aplicada na média de 14 dias sob VM. Seis pacientes não conseguiram sair da VM, cinco pacientes foram a óbito e um paciente foi transferido para um hospital de cuidados de longa duração, por exigir suporte ventilatório. A média de duração da VM em pacientes com TQTP foi de 3 dias e em pacientes com TQT seletiva foi de 6 dias, o que gerou um resultado não significativo. Portanto, os autores constataram que a TQTP não reduz o tempo do pacientes sob VM. A incidência de fadiga durante o desmame foi maior nos pacientes com TQT seletiva, assim como a incidência de pneumonia.

Em outro estudo prospectivo<sup>24</sup> um questionário foi enviado a 708 UTI da França, sendo que apenas 152 (21,5%) responderam. Os itens questionados foram: categoria do hospital (hospital-escola ou não), números de leitos no hospital e nas UTI, categoria da UTI (clínica, cirúrgica, ou clínica-cirúrgica), número de pacientes que receberam VM (excluindo ventilação não invasiva), número de pacientes que receberam VM por mais de 7 dias, número de pacientes em que foram realizadas TQT (cirúrgica ou percutânea), local de execução, quem realizou a TQT e indicações da TQT (indicação não específica, falha na extubação seguida de reintubação, VM prolongada e após quanto tempo, tempo de TQT após a iniciação da VM e se a TQT foi realizada precocemente).

A TQT precoce foi considerada com 21 dias após o início da VM. A média de pacientes que receberam VM por UTI durante o ano foi de 212, em um total de 35.322 pacientes, excluindo a VM não invasiva. Contudo, 9.059 (25,6%) pacientes receberam VM por mais de 7 dias. A média de pacientes que receberam TQT foi de 7,2%, num total de 2.738 pacientes. As indicações mais frequentes de TQT foram falha na extubação e VM prolongada (após um período médio de 20 dias). A falha na extubação foi mais frequentemente considerada como indicação de TQT em hospitais convencionais (54%, após um tempo médio de 15 dias) que em hospitais-escola (38%, após uma média de 21 dias). A TQT precoce (antes de 21 dias do início da VM) foi considerada por 68% dos hospitais, após uma média de 7 dias e foi mais aplicada em hospitais convencionais (76,5%) que em hospitais-escola (54,5%)<sup>24</sup>.

Algumas contraindicações da TQT devem ser analisadas antes da aplicação do procedimento, tais como defeitos anatômicos, infecções e alterações da pele do pescoço ou qualquer alteração respiratória como hipoxemia e hipercapnia refratária. Alterações hematológicas são contraindicações relativas da aplicação da TQT. A TQT ainda é considerada um procedimento agressivo por ser um procedimento cirúrgico invasivo que expõe os pacientes a riscos<sup>24</sup>. As vantagens e desvantagens da TQT foram listadas neste estudo<sup>24</sup> no qual foram consideradas as vantagens: facilitação do desmame, maior conforto ao paciente, nutrição via oral precoce; e as desvantagens: complicação traqueal, agressividade do procedimento e risco de infecção.

Estudo com 60 pacientes da UTI de trauma Ryder em Miami, Estados Unidos, dividiu a amostra em dois grupos, sendo que em um grupo foi realizado TQT precoce (antes do 8º dia de IOT) e no outro grupo foi realizado TQT tardia (após o 28º dia de

IOT). Os autores fizeram uma análise estatística para a equivalência entre os dois grupos para a variável do resultado primário que foi a permanência (número de dias) sob VM nos primeiros 30 dias pós-trauma. Como a distribuição dos grupos foi real, houve diferença de apenas 4 dias na permanência sob VM. Isso gerou um valor de *p* inferior a 0,05 significando que a permanência sob VM em pacientes traqueostomizados precocemente é menor que 5% do que em pacientes traqueostomizados tardiamente<sup>25</sup>.

Outro estudo com 190 pacientes internados em UTI adulto, no Hospital Geral do Grajaú, na qual 95 pacientes (50%) necessitaram de IOT associada à VM, demonstrou que desses 95 pacientes, 32 (16,84%) foram submetidos à TQT. Foi considerado TQT precoce quando realizada antes de 13 dias e TQT tardia quando realizada após 13 dias. A relação de óbitos na UTI em pacientes submetidos à IOT foi de 61,9% (39 pacientes), enquanto em pacientes traqueostomizados foi de 21,87% (7 pacientes). A permanência sob VM e a permanência de internação na UTI foi maior em pacientes traqueostomizados do que em pacientes com IOT<sup>26</sup>. Em relação à pneumonia associada à VM, a incidência foi maior em pacientes traqueostomizados (50%), enquanto que em pacientes com IOT foi de 23,8%. O número de pacientes com úlceras de pressão também foi maior em pacientes traqueostomizados (15,62% *versus* 0), provavelmente devido a maior permanência desses pacientes na UTI. Em comparação aos pacientes traqueostomizados, 15 passaram pelo processo precocemente (antes de 13 dias) e 17 tardiamente (após 13 dias), sendo que a média de dias foi de 13,5 dias. A relação de óbitos na UTI foi menor em pacientes traqueostomizados precocemente (13,3% *versus* 29,3%); porém, foi maior o número de óbitos na enfermaria (33,34% *versus* 11,8%)<sup>26</sup>.

Foram avaliados 33 pacientes com traumatismo cranioencefálico na UTI do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), sendo que 10 pacientes foram submetidos à TQT precoce (até o 6º dia de IOT), 12 pacientes foram submetidos à TQT intermediária (entre o 7º e o 11º dia de IOT) e 11 pacientes foram submetidos à TQT tardia (após o 12º dia de IOT). Quanto à presença de infecção pulmonar, 19 pacientes apresentaram quadro de pneumonia: quatro pacientes com TQT precoce, oito com TQT intermediária e sete com TQT tardia. Porém, não houve diferença significativa entre a relação do período de TQT e presença de pneumonia. Ainda foi mostrado que a média de dias do tempo total do paciente sob VM foi menor em pacientes com TQT precoce (9 dias), enquanto em pacientes com TQT intermediária a média de dias foi de 12 e, em pacientes traqueostomizados tardiamente, a média foi de 11 dias<sup>27</sup>.

### Técnicas de traqueostomia

Tradicionalmente, a TQT cirúrgica aberta tem sido feita por muitos cirurgiões em sala operatória e, em muitas instituições, estes permanecem o método e local de escolha. Nos últimos anos, contudo, vários métodos de TQT percutânea à beira do leito vêm sendo introduzidos<sup>28,29</sup>. Alguns autores<sup>30</sup> mostraram uma morbidade relacionada ao procedimento de 4%, enquanto outros descrevem uma morbidade de 9,4% nos procedimentos realizados no centro cirúrgico e de 8,7% nos realizados à beira do leito<sup>31</sup>. A traqueostomia percutânea de dilatação (TPD) é uma técnica que consiste em inserir um tubo de TQT com o uso de um fio-

guia J introduzido através de uma cânula dentro do lúmen traqueal. Dilatadores cônicos seguem o fio-guia e dilatam a abertura na parede traqueal. Um tubo de TQT confortavelmente instalado ao longo do dilatador é então passado para a traqueia entre a cricoide e primeiro anel traqueal, realizada sob a orientação broncoscópica direta. Ao final do processo, a colocação exata da cânula traqueal é verificada com o broncoscópio, e uma radiografia do tórax é obtida para detectar eventuais complicações do procedimento, tais como pneumotórax ou atelectasia<sup>32</sup>.

Desde a descrição de Ciaglia, Firsching e Syniec<sup>32</sup>, várias publicações da literatura estudam variações da técnica original, entre elas, as mais importantes: 1) A punção traqueal passa a ser abaixo da cricoide, geralmente entre o primeiro e segundo anel traqueal, o que diminui a incidência de estenose traqueal; 2) Utilização de dilatador único, que substitui os múltiplos; e 3) Utilização da monitorização com a broncofibroscopia. O dilatador único tem a vantagem de diminuir o tempo do exame, em média seis minutos, e ainda minimizar a perda do volume corrente perdido na troca dos dilatadores progressivos<sup>33</sup>.

A TPD como procedimento em pacientes críticos abriu as portas para a TQT de cirurgia aberta junto à cama do paciente. Esta se desenvolveu nas últimas décadas, com relatos de segurança comparáveis aos da percutânea. Independente da técnica a ser utilizada; o melhor local de realização da TQT ainda é motivo de discussão<sup>29</sup>.

Em estudo francês foram analisados pacientes submetidos à VM em 152 UTI, e observou-se preferência pela realização do procedimento no centro cirúrgico em 35,5% dos casos, enquanto que a realização da TQT na UTI foi relatada em 24%. É importante mencionar que a TQT cirúrgica foi escolhida por médicos franceses em 73%, trazendo a possibilidade de preferência do cirurgião em realizar a TQT no centro cirúrgico<sup>21</sup>. Este fato é confirmado em pesquisa sobre a TQT na Holanda. Neste país, nas UTI que preferiam a técnica percutânea, 94% destes procedimentos eram realizados na própria unidade. Nas UTI que preferiam a técnica cirúrgica, 76% dos procedimentos eram realizados no centro cirúrgico<sup>34</sup>.

### Complicações da traqueostomia

As complicações de uma TQT incluem as seguintes ocorrências: sangramento, enfisema subcutâneo, pneumotórax, pneumomediastino, falso trajeto na introdução da cânula, fístula, infecção da ferida cirúrgica, perda da cânula nos primeiros cinco dias, além de possível impossibilidade de realizar o procedimento naquele ambiente<sup>31</sup>.

Perfeito et al.<sup>31</sup> realizaram estudo retrospectivo de prontuários médicos de 73 pacientes de uma UTI da cidade de São Paulo, que foram submetidos a TQT nos leitos, para analisar, entre outros, as complicações decorrentes da técnica. Os resultados evidenciaram que complicações imediatas ocorreram em dois pacientes (2,7%), nos quais houve sangramento local aumentado que cessou com compressão local. A complicação tardia foi infecção ao redor da ferida operatória, a qual ocorreu em dois pacientes (2,7%) e foi tratada com curativos locais, sem maiores repercussões clínicas. Não houve mortalidade relacionada ao procedimento, e em todos os pacientes o procedimento pôde ser realizado na UTI. É possível afirmar que vale a pena realizar a TQT na UTI.

Um estudo prospectivo foi realizado em uma UTI francesa com o objetivo de determinar a incidência e a gravidade das compli-

cações associadas a TQT percutâneas realizadas na UTI durante um período de 2 anos, com pacientes submetidos a TQT eletiva. A TQT foi realizada em 118 dos 1.574 pacientes, sendo 79 homens e 39 mulheres com idade média de  $54 \pm 18$  anos. Nenhuma morte pode ser atribuída a realização da TQT, e 40 complicações ocorreram em 36 pacientes (30%). Na presente série, a incidência e a gravidade das complicações associadas à TQT realizada na UTI foram semelhantes<sup>35</sup>.

### CONCLUSÃO

Apesar de os dados da literatura considerar a aplicação da traqueostomia precoce (em até oito dias) em pacientes que permanecem sob VM, o presente estudo verificou que não houve um consenso sobre este tema.

A aplicação precoce da traqueostomia pode reduzir a mortalidade, tempo de internação em UTI e tempo de VM. Contudo, esta mesma pode trazer como desvantagens, processos de pneumonias associadas à VM.

Segundo a literatura pesquisada, ainda há divergências acerca da definição dos conceitos de traqueostomia precoce, porém as vantagens e desvantagens da técnica parecem estar bem elucidadas e com boas evidências para a prática clínica.

### REFERÊNCIAS

1. Goldwasser R, Farias A, Freitas EE, et al. Consenso Brasileiro de VM: desmame e interrupção da ventilação mecânica. *J Bras Pneumol* 2007;33(Supl 2):S128-36.
2. Freeman BD, Borecki IB, Coopersmith CM, et al. Relationship between tracheostomy timing and duration of mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33(11):2513-20.
3. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli L, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303(15):1483-89.
4. Clec'k C, Albert C, Vincent F, et al. Tracheostomy does not improve the outcome of patients requiring prolonged mechanical ventilation: A propensity analysis. *Crit Care Med* 2007;35(1):132-8.
5. Kollef MH. Tracheostomy for respiratory failure: we need more answers. *Chest* 2004;125(1):7-9.
6. MacIntyre NR. Discontinuing mechanical ventilator support. *Chest* 2007;132(3):1049-56.
7. Diehl JL, Atrous ES, Touchard D, et al. Changes in the work of breathing induced by tracheostomy in ventilator-dependent patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):383-8.
8. Traiber C. Características, mortalidade e custos de pacientes pediátricos em ventilação mecânica prolongada em três UTI pediátricas de Porto Alegre [dissertação]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2007.
9. Fischler L, Erhart S, Kleger GR, et al. Prevalence of tracheostomy in ICU patients. A nation-wide survey in Switzerland. *Intensive Care Med* 2000;26(10):1428-33.
10. Kollef MH, Ahrens TS, Shannon W. Clinical predictors and outcomes for patients requiring tracheostomy in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27(9):1714-20.
11. Ahrens T, Kollef MH. Early tracheostomy--has its time arrived? *Crit Care Med* 2004;32(8):1796-7.
12. Heffner JE. Timing of tracheotomy in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(3):768-71.

13. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguía C, et al. Outcome of mechanically ventilated patients who require a tracheostomy. *Crit Care Med* 2005;33(2):290-8.
14. Ferguson ND. Tracheostomy for ventilated patients--not when, but in whom? *Crit Care Med* 2005;33(11):2695-6.
15. Engoren M, Arslanian-Engoren C, Fenn-Buderer N. Hospital and long-term outcome after tracheostomy for respiratory failure. *Chest* 2004;125(1):220-7.
16. Wright SE, VanDahm K. Long-term care of the tracheostomy patient. *Clin Chest Med* 2003;24(3):473-87.
17. Rana S, Pendem S, Pogodzinski MS, et al. Tracheostomy in critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2005;80(12):1632-8.
18. Brook AD, Sherman G, Malen J, et al. Early versus late tracheostomy in patients who require prolonged mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2000;9(5):352-9.
19. Moller MG, Slaikeu JD, Bonelli P, et al. Early tracheostomy versus late tracheostomy in the surgical intensive care unit. *Am J Surg* 2005;189(3):293-6.
20. Sinuff T. Review: early tracheostomy is not better than late tracheostomy for reducing all-cause mortality in critically ill patients. *ACP J Club* 2005;143(3):62.
21. Plummer AL, Gracey DR. Consensus conference on artificial airways in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1989;96(1):178-80.
22. Esteban A, Anzueto A, Alía I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1450-8.
23. Boynton JH, Hawkins K, Eastridge BJ, et al. Tracheostomy timing and the duration of weaning in patients with acute respiratory failure. *Crit Care* 2004;8(4):261-7.
24. Blot F, Melot C. Indications, timing and techniques of tracheostomy in 152 French ICUs. *Chest* 2005;127(4):1347-52.
25. Barquist ES, Amortegui J, Hallal A, et al. Tracheostomy in ventilator dependent trauma patients: a prospective, randomized intention-to-treat study. *J Trauma* 2006;60(1):91-7.
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. Pasini RL, Fernandes YB, Araújo S, et al. A influência da traqueostomia no tempo de ventilação mecânica, internação hospitalar e incidência de pneumonia em pacientes com traumatismo cranioencefálico. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007;19(2):176-81.
28. Combes A, Luyt CE, Nieszkowska A, et al. Is tracheostomy associated with better outcomes for patients requiring long-term mechanical ventilation? *Crit Care Med* 2007;35(3):802-7.
29. Vianna A. Traqueostomia em pacientes sob ventilação mecânica: quando indicar? *J Bras Pneumo* 2007;33(6):xxxvii-xxxviii.
30. Fradis M, Malatskey S, Dor I, et al. Early complications of tracheostomy performed in the operating room. *J Otolaryngol* 2003;32(1):55-7.
31. Perfeito JAL, Mata CAS, Forte V, et al. Tracheostomy in the ICU: is it worthwhile? *J Bras Pneumol* 2007;33(6):687-90.
32. Ciaglia P, Firsching R, Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report. *Chest* 1985;87(6):715-9.
33. Park M, Brauer L, Sanga RR, et al. Traqueostomia percutânea no doente crítico: a experiência de uma unidade de terapia intensiva clínica. *J Bras Pneumol* 2004;30(3):237-42.
34. Fikkers BG, Fransen GA, Van der Hoeven JG, et al. Tracheostomy for long-term ventilated patients: a postal survey of ICU practice in The Netherlands. *Intensive Care Med* 2003;29(8):1390-3.
35. François B, Clavel M, Desachy A, et al. Complications of tracheostomy performed in the ICU: subthyroid tracheostomy vs surgical cricothyroidotomy. *Chest* 2003;123(1):151-8.

# Granulomatose de Wegener. Relato de casos\*

## Wegener's granulomatosis. Cases report

Cláudia Jesus Diogo<sup>1</sup>, Anton Formigo<sup>2</sup>, Etel Florova<sup>3</sup>, Sílvia Rodrigues<sup>4</sup>, Maria João Mello Vieira<sup>4</sup>, Ribeiro Mendes<sup>5</sup>, Joaquim Rodrigues<sup>6</sup>

\*Recebido do Serviço de Medicina do Hospital de Nossa Senhora Do Rosário, Centro Hospitalar Barreiro - Montijo, EPE, Portugal.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A granulomatose de Wegener (GW) é uma vasculite sistêmica de etiologia idiopática. É caracterizada por uma inflamação granulomatosa necrotizante, vasculite pauci-imune dos vasos de pequeno e médio calibres com compromisso predominantemente das vias respiratórias e dos rins. Está associada à presença de anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA). O objetivo deste estudo foi a descrição de 2 casos de GW, salientando a importância do diagnóstico e terapêutica precoces para o prognóstico.

**RELATO DOS CASOS:** **Caso 1:** Paciente do sexo feminino, 69 anos, com insuficiência renal rapidamente progressiva, glomerulonefrite pauci-imune com granulomas na biópsia renal e com positividade para o ANCA antimieloperoxidase (MPO). **Caso 2:** Paciente do sexo feminino, 26 anos, com otite refratária aos antibióticos, nódulos pulmonares e ANCA antiproteinase 3 (PR3) positivo. Foram tratadas com imunossuppressores, mas em ambas houve lesão irreversível de órgãos (insuficiência renal terminal e surdez grave, respectivamente).

**CONCLUSÃO:** A GW é uma doença pouco frequente, cujo diagnóstico permanece um desafio clínico. Este assenta na presença de sintomas constitucionais, compromisso das vias aéreas e renal,

inflamação granulomatosa necrotizante e vasculite na histologia e presença de ANCA. O tratamento baseia-se na imunossupressão. Salienta-se que a brevidade na determinação do diagnóstico e consequentemente no início da terapêutica é vital para o desfecho dos casos, reduzindo as sequelas irreversíveis e a morte.

**Descritores:** Granulomatose de Wegener, Insuficiência renal, Nódulos pulmonares, Otite média.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Wegener's granulomatosis (WG) is a systemic vasculitis of unknown etiology. Characterized by necrotizing granulomatous inflammation and pauci-immune vasculitis of the small and medium-sized blood vessels affecting mainly the upper and lower respiratory tract and the kidneys. It's associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). The purpose of this study is to describe two clinical cases of WG emphasizing the importance of an early diagnosis and treatment in the prognosis.

**CASE REPORTS:** **Case 1:** Female patient of 69 year-old, with rapidly progressive renal failure, pauci-immune glomerulonephritis with granulomas in the renal biopsy and ANCA antimyeloperoxidase (MPO-ANCA). **Case 2:** Female patient of 26 year-old with otitis media non responsive to antibiotics, pulmonary nodules, and ANCA directed against proteinase 3 (PR3). The patients were treated with immunosuppressive therapy, both of them irreversible organ damage (renal failure and deafness).

**CONCLUSION:** A WG it's an uncommon disease, which remains a clinical challenge. The diagnosis is based in the presence of constitutional symptoms, upper and lower airways and kidney involvement with necrotizing granulomatous inflammation and vasculitis, and associated with ANCA. Therapy is based in immunosuppression. We emphasize that early diagnosis and treatment is important to the outcome, minimizing irreversible organs damage and death.

**Keywords:** Otitis media, Pulmonary nodules, Renal failure, Wegener's granulomatosis.

### INTRODUÇÃO

A granulomatose de Wegener (GW) é uma doença autoimune caracterizada por inflamação granulomatosa e vasculite sistêmica envolvendo os vasos de pequeno e médio calibres, associa-se à presença de anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA)<sup>1,2</sup>. Com prevalência e incidência de 3 casos por 100.000 habitantes e 12 casos por milhão de habitantes por ano, respectivamente<sup>1,4</sup>.

1. Interna do 5º ano do Internato Complementar de Medicina Interna do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (EPE). Barreiro, Setúbal. Portugal

2. Interno do 3º ano do Internato Complementar de Medicina Interna do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (EPE). Barreiro, Setúbal. Portugal

3. Interna do 1º ano do Internato Complementar de Medicina Interna do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (EPE). Barreiro, Setúbal. Portugal

4. Doutora em Medicina e Especialista de Medicina Interna do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (EPE). Barreiro, Setúbal. Portugal

5. Doutor em Medicina Especialista em Otorrinolaringologia do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (EPE). Barreiro, Setúbal. Portugal

6. Doutor em Medicina e Especialista de Medicina Interna e Director do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Nossa Senhora do Rosário (EPE). Barreiro, Setúbal. Portugal

Apresentado em 13 de outubro de 2010

Aceito para publicação em 11 de março de 2011

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Cláudia Jesus Diogo

Rua Serra de Monchique, Lote 1729 – Boa Agua 1

2975-174, Quinta do Conde, Sesimbra, Portugal

Telefone/telemóvel: +351 212 106 188/ +351 967 276 60

E-mail: claudiajdiogo@sapo.pt

Sem predileção por sexo, sendo mais comum entre a 4ª e a 5ª década de vida e nos caucasianos<sup>5,6</sup>.

A Sociedade Americana de Reumatologia definiu como critérios diagnósticos: evidência de inflamação nasal ou oral, alterações na radiografia torácica, sedimento urinário nefrítico e biópsia com inflamação granulomatosa. A presença de 2 ou mais destes critérios confere sensibilidade e especificidade diagnóstica de 82% e 92%, respectivamente<sup>2,5</sup>.

A ausência ou presença de comprometimento renal na apresentação inicial, permite definir a GW limitada ou generalizada<sup>2,4-8</sup>.

A sua patogênese é desconhecida, embora pareça associar-se a disfunção do sistema imunitário que desencadeia uma resposta autoimune envolvendo os ANCA. Estes são anticorpos dirigidos à serino-proteinase-3 (PR3) dos neutrófilos e à mieloperoxidase (MPO) das lisozimas dos monócitos<sup>1-5,8</sup>.

A doença apresenta-se com inflamação granulomatosa das vias aéreas superiores (VAS) e generaliza-se com vasculite necrotizante, envolvendo predominantemente o rim e o pulmão<sup>1,2,5</sup>.

Aproximadamente 90% dos pacientes apresentam sintomas respiratórios<sup>1,8</sup>. O compromisso das VAS manifesta-se por sinusite crônica, rinite, epistáxis, otite média e surdez, deformação em sela da pirâmide nasal e estenose subtraqueal<sup>2-6,9</sup>.

A generalização da doença traduz-se por astenia, febre, anorexia, emagrecimento, artralgias e manifestações pulmonares (45%)<sup>5</sup>. Entre estas destacam-se: hemoptises, dispneia, desconforto torácico, infiltrados e nódulos pulmonares<sup>2,4,9</sup>.

Em cerca de 77% dos casos há comprometimento renal, podendo evoluir em semanas para insuficiência renal sendo esta preditora de mau prognóstico<sup>1,2,8</sup>.

A GW pode atingir qualquer órgão, sendo frequente o envolvimento articular (oligoartrite migratória), ocular (proptose ocular, epiesclerite e uveíte anterior), neurológico (neuropatia dos nervos periféricos ou cranianos)<sup>1,2</sup>, cutâneo (vasculite leucocitoclástica e púrpura palpável) e envolvimento circulatório (tromboses)<sup>3</sup>. Laboratorialmente caracteriza-se por anemia normocítica e normocrômica, leucitose, neutrófilia, trombocitose, aumento dos parâmetros inflamatórios de fase aguda e hipergamaglobulinemia não monoclonal<sup>1</sup>. O comprometimento renal revela-se por sedimento urinário ativo ou por insuficiência renal<sup>2,7</sup>.

A determinação dos ANCA é mandatória, quer por imunofluorescência (ANCA-C ou padrão citoplasmático e ANCA-P ou padrão perinuclear) ou por imunoensaio enzimático (ANCA-PR3 e ANCA-MPO, respectivamente)<sup>2,3</sup>. Na GW há normalmente positividade para o ANCA-PR3, que tem especificidade superior a 90%<sup>2</sup>. Em cerca de 10% a 15% existe positividade para o ANCA-MPO<sup>10</sup>. Os níveis séricos deste anticorpo parecem correlacionar-se com a atividade da doença<sup>1,2</sup>.

A determinação histológica de vasculite granulomatosa na biópsia do tecido atingido é fundamental<sup>2,11</sup>. Contudo nas biópsias nasal e brônquica predominam alterações inflamatórias inespecíficas, surgindo a tríade clássica da GW em apenas 15% dos casos<sup>2,4</sup>.

A biópsia renal pode mostrar glomerulonefrite crescêntica paucimune, áreas de necrose ou de esclerose e muito raramente granulomas<sup>1-3</sup>.

A terapêutica depende do estágio da doença e da sua atividade. A indução da remissão na doença generalizada ou grave exige terapêutica combinada (ciclofosfamida e prednisolona), mas na doença

limitada pode obter-se com um só fármaco (corticoide, azatioprina ou metotrexato). Para a manutenção são utilizados a azatioprina, o metotrexato, micofenolato de mofetil e corticoides<sup>2,6,7,10</sup>.

Dado o risco elevado de infecção e/ou de neoplasia (sólida ou hematológica) associado aos imunossuppressores, recomenda-se uma vigilância acrescida<sup>10</sup>.

Estão em curso estudos a testar alternativas terapêuticas nomeadamente o rituximabe. Os anti-TNF não demonstraram eficácia<sup>10</sup>.

A terapêutica imunossupressora alterou significativamente o prognóstico da doença registando-se atualmente uma sobrevida aos 5 anos de 80%. A taxa de remissão é elevada (90%), contudo as recidivas aos 24 meses são frequentes (18% a 40%)<sup>10</sup>.

A morbidade a médio e longo prazo da GW é condicionada por insuficiência renal crônica (42%), hipoacúsia (35%), deformidades nasais (28%), estenoses traqueais (13%) e cegueira (8%)<sup>11</sup>.

O objetivo deste estudo foi descrever 2 casos desta doença, salientando-se a importância do diagnóstico e terapêutica precoces no prognóstico.

## RELATO DOS CASOS

**Caso 1:** Paciente do sexo feminino, 69 anos, caucasiana, portadora de hipertensão arterial e asma brônquica. Cerca de 2 meses antes da internação iniciou com astenia, adinamia, dispneia para médios e posteriormente pequenos esforços, ortopneia e edema nos membros inferiores de agravamento progressivo. À observação, encontrava-se apirética, normotensa, taquicárdica, palidez cutâneo-mucosa e edema bilateral nos membros inferiores. Laboratorialmente tinha anemia microcítica e hipocrômica (hemoglobina: 6.3 g/dL, VGM:76 fL, HGM: 32 pg), eosinofilia (600 células/mm<sup>3</sup>/ 9,6%) retenção azotada (ureia: 110 mg/dL, creatinina: 3.89 mg/dL), hematúria microscópica.

Ocorreu o rápido agravamento da função renal com sobrecarga hídrica pelo que houve necessidade de indução de hemodiálise ao quarto dia de internação.

Na investigação adicional apurou-se ANCA-MPO positivo (90), ANCA-PR3 negativo, hipergamaglobulinemia, gamapatia monoclonal IgG/kappa na imuno-electroforese e menos de 5% de plasmócitos medulares na biópsia óssea com mielograma.

Não se verificaram alterações na ecografia renal, radiografia do esqueleto, telerradiografia torácica e na tomografia computadorizada (TC) torácica.

A biópsia renal (Figura 1) demonstrou alguns glomérulos colapsados e envolvidos por granulomas, outros esclerosados e um com

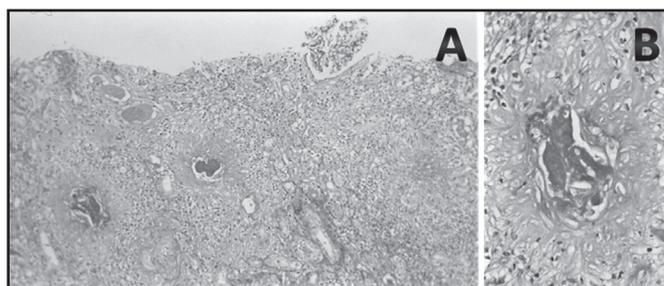


Figura 1 – Biópsia renal corada com hematoxilina-eosina

A – Glomérulos colapsados, envolvidos por granulomas, um glomérulo com crescente celular circunferencial. Interstício com infiltrado inflamatório mais ou menos difuso constituído por linfócitos, plasmócitos e alguns neutrófilos. B – Granuloma.

crescente celular circunferencial. A imunofluorescência direta tinha escassos depósitos imunes. Estes aspectos revelam uma glomerulonefrite pauci-imune e sugerem GW.

Posteriormente por parestesias no dorso dos pés, arreflexia e hipostesia em meia (baixa), efetuou eletromiograma que foi compatível com neuropatia periférica.

Iniciou-se terapêutica com ciclofosfamida (2,5 mg/kg/d, por via oral)<sup>8</sup> e prednisolona (1 mg/kg/d, por via venosa) durante 6 meses. Encontra-se em programa regular de hemodiálise e sob terapêutica de manutenção com azatioprina ao final de um ano de evolução.

**Caso 2:** Paciente do sexo feminino, 26 anos, caucasiana, com antecedentes de epilepsia refratária à terapêutica médica, tendo sido submetida a amigdalotomia direita aos 10 anos de idade com sucesso terapêutico. Com início um mês antes da internação, cefaleias holocraneanas não pulsáteis, otalgia e hipoacusia bilaterais, negando outros sintomas. À observação clínica apresentava perfuração timpânica e paresia facial periférica esquerda.

Recorreu a várias vezes ao Serviço de Urgência sendo-lhe diagnosticada otite média aguda, razão pela qual foi medicada de forma seriada, com vários antibióticos sem melhora clínica.

Efetuada tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica, que revelou seqüela de craniotomia fronto-parietal direita relacionada com cirurgia prévia, otite média aguda bilateral e hipertrofia do sistema linfóide da rinofaringe.

Laboratorialmente havia anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina: 10,1 g/dL; VGM: 91 fL; HGM: 31 pg); aumento dos parâmetros inflamatórios (VHS: 120 mm; PCR: 83,8 mg/L), hipergamaglobulinemia, proteinúria (150 mg/d) e ANCA-PR3 positivo (1/80). As sorologias virais (vírus da imunodeficiência humana, Epstein Barr, hepatites C e B) e exames microbiológicos foram negativos.

A telerradiografia e TC torácicas mostraram nódulo cavitado no lobo médio direito e vários pequenos nódulos adjacentes (Figuras 2, 3A e 3B). A ecografia e TC abdominais não revelaram alterações. À broncofibroscopia detectou mucosa sangrante no brônquio

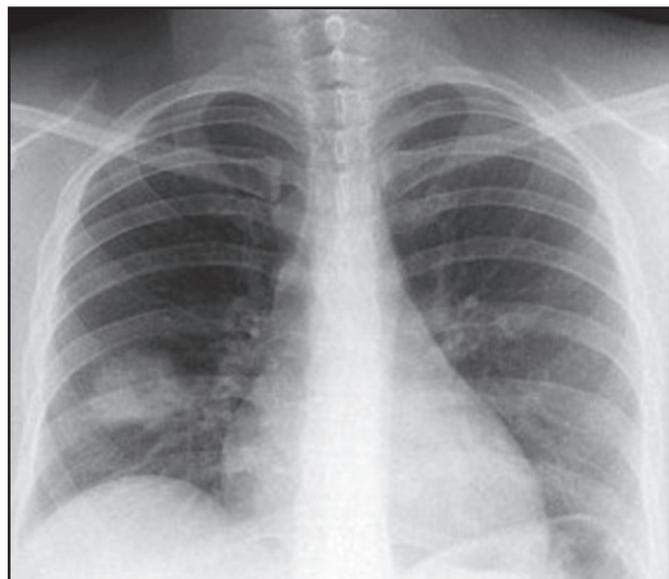


Figura 2 – Radiografia do tórax em PA demonstrando imagem nodular com esboço de cavitação no lobo médio.

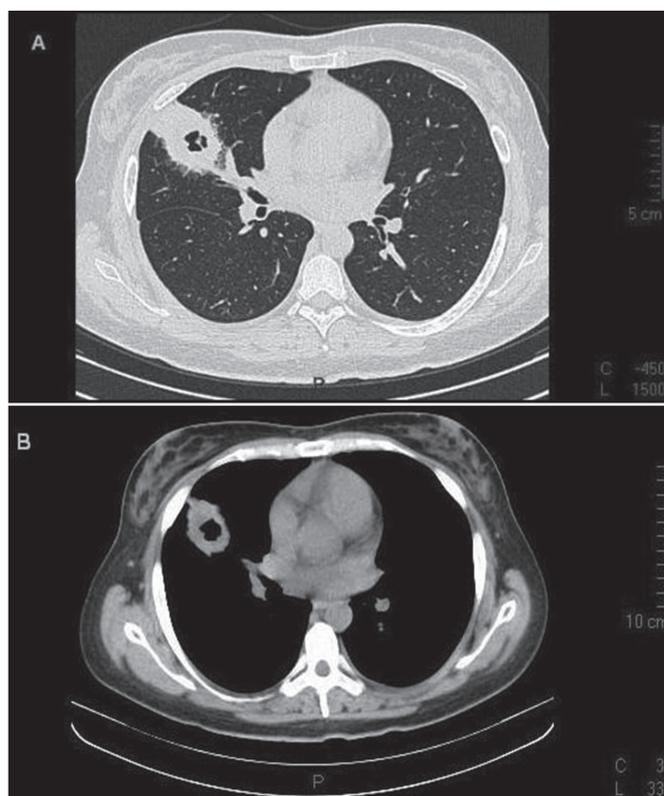


Figura 3 – Tomografia torácica

Nódulo cavitado com 38 mm no lobo médio e pequenos nódulos adjacentes, visualizados em janela para campos pulmonares (A) e para o mediastino (B).

lobar médio direito, sendo a citologia negativa para células malignas. A biópsia nasal e brônquica revelou inflamação crônica inespecífica. A audiometria mostrou surdez bilateral grave de tipo misto à direita e neurossensorial à esquerda.

Iniciou pulsos de ciclofosfamida [15 mg/kg/pulso, por via venosa (EV)] e prednisolona (1 mg/kg/d, EV), com melhora progressiva. Manteve a terapêutica com ciclofosfamida durante 6 meses e iniciou posteriormente azatioprina oral e prednisolona. Colocou prótese auditiva à direita, tendo ficado com surdez permanente à esquerda.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico precoce da GW exige um elevado índice de suspeição, pela baixa especificidade dos sintomas iniciais. Por esta razão é por vezes diagnosticado apenas após envolvimento multiorgânico ou na presença de refratariedade do problema inicial à terapêutica<sup>1,2,8,10</sup>.

No caso 1 colocou-se como primeira hipótese diagnóstica de mieloma múltiplo, pela anemia, gamapatia monoclonal e insuficiência renal, tendo sido excluída pela biópsia óssea. A insuficiência renal rapidamente progressiva associada à positividade para o ANCA-MPO determinou a realização de biópsia renal, que revelou a presença de glomerulonefrite (GN) pauci-imune (Figura 1).

Estes resultados sugeriam vasculite associada aos ANCAs. A presença de granulomas na biópsia renal e a neuropatia periférica orientou para a GW grave.

Nestes casos de insuficiência renal pode-se usar a plasmáfereze pode usar-se como tratamento adjuvante, melhorando a função renal sem no entanto reduzir a mortalidade<sup>8,12</sup>.

O atraso no diagnóstico (2 meses) deveu-se às manifestações iniciais inespecíficas, explicando a rápida instalação da insuficiência renal terminal.

No caso 2 foi constatada surdez de tipo misto à direita, que é a mais frequente na GW. É determinada pela obstrução da trompa Eustáquio em virtude da inflamação granulomatosa<sup>6</sup>. A paciente apresentava também surdez neurosensorial que é mais rara e que resulta do envolvimento do ouvido interno.

A paresia facial manifestada é encontrada em apenas 8% a 10% dos casos, podendo resultar de vasculite dos *vasa-vasorum* do nervo facial, inflamação granulomatosa do ouvido médio, atingimento inicialmente o nervo facial ou uma combinação destas três<sup>4,6</sup>.

Face a otite média refratária à antibioticoterapia, aumento dos parâmetros inflamatórios e presença de nódulos pulmonares necrotizantes na TC torácica, admitiu-se como hipótese diagnóstica preferencial uma doença autoimune, nomeadamente GW.

A possibilidade de doença infecciosa ou neoplásica foi excluída pelas sorologias virais e os exames microbiológicos negativos, pela ausência de células malignas na biópsia brônquica e pelas TC-CE, torácica e abdominal.

A positividade para o ANCA-PR3 e a inflamação crônica inespecífica na biópsia nasal e brônquica confirmou a GW, explicando a presença do nódulo pulmonar cavitado.

O compromisso auditivo grave resultante do atraso no diagnóstico (um mês) e conseqüentemente no início terapêutico realça a necessidade de intervenção precoce para impedir estas lesões de órgãos irreversíveis.

## CONCLUSÃO

A GW é uma vasculite associada aos ANCA, de evolução pouco favorável e que permanece um desafio clínico. O diagnóstico assenta na clínica sugestiva traduzida por sintomas constitucionais, envolvimento respiratório e renal, positividade para os ANCA e

histologia com evidência de vasculite granulomatosa. O investimento futuro deve fazer-se no diagnóstico precoce e na otimização dos esquemas terapêuticos de modo a reduzir a morbidade, a taxa de recidivas e os efeitos colaterais da imunossupressão.

## REFERÊNCIAS

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. New York: Mc Graw Hill; 2009. p. 1785-9; 2119-31.
2. Papadopoulos PJ, O'Brian RJ. Wegener Granulomatosis. Agosto 2009. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/332622-overview>. Acesso em 23 de junho de 2010.
3. McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM. Current medical diagnosis & treatment. New York: Mc Graw Hill; 2010. p. 768-9.
4. Rezende CEB, Rodrigues REC, Yoshimura R, et al. Granulomatose de Wegener: relato de caso. Rev Bras Otorrinolaringol 2003;69(2):261-5.
5. Holle JU, Csernek E, Gross WL. Wegener granulomatosis. In: Shoenfeld Y, Cervens R, Gershwin E, (editors). Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Totowa: Humana Press; 2008. p. 99-102.
6. Scalcon MRR, Pereira IA, Rachid Filho A, et al. Manifestação otológica localizada em paciente com Granulomatose de Wegener: relato de caso. Rev Bras Reumatol 2008;48(4):253-5.
7. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology 2007;46(10):1615-6.
8. Rodrigues CEM, Callado MRM, Nobre CA, et al. Prevalência das manifestações clínicas iniciais de granulomatose de Wegener no Brasil - Relato de seis Casos e revisão da Literatura. Rev Bras Reumatol 2010;50(2):150-64.
9. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116(6):488-98.
10. Marinopoulos SS, Coylewright M, Auwaerter PG, et al. Clinical problem-solving. More than meets the ear. N Engl J Med 2010;362(13):1228-33.
11. João C, Santos E, Leite A, et al. Granulomatose de Wegener. Medicina Interna 2001;8(3):150-3.
12. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer H, Wolterbeek R, et al. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2007;18(7):2189-97.

# Displasia fibrosa. Relato de caso\*

## *Dysplasia fibrous. Case report*

Luiz Guilherme Ferreira da Silva Costa<sup>1</sup>, Bruno Bonani de Almeida Brito<sup>2</sup>, Tânia Lopes Brum<sup>3</sup>, Maria da Glória C.R.M. de Barros<sup>4</sup>, Anna Ximenes Alvim<sup>5</sup>

\*Recebido do Hospital São José do Avaí. Itaperuna, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O objetivo deste estudo foi descrever um caso de displasia fibrosa e discutir diagnósticos diferenciais, conduta e evolução.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 51 anos, que apresentava abaulamento indolor na região anterior do tórax entre o 4º e 5º espaço intercostal esquerdo. Na radiografia de tórax observou-se massa em lobo superior do hemitórax esquerdo, sendo, portanto solicitado tomografia computadorizada de tórax que evidenciou lesão expansiva em 4º arco costal esquerdo. A cintilografia óssea demonstrou grande área de intenso aumento da remodelação óssea lateralmente entre os 4º e 5º arcos costais esquerdo. O paciente foi submetido à cirurgia para retirada dos arcos costais acometidos, sendo o material encaminhado para análise imuno-histoquímica que selou o diagnóstico de displasia fibrosa. O paciente evoluiu bem e mantém-se assintomático após seis meses de acompanhamento.

**CONCLUSÃO:** A importância do caso descrito está em demonstrar que doenças raras acontecem e só consolida seu diagnóstico quando se pensam em hipóteses e diagnósticos diferenciais, quesitos esses indispensáveis para o exercício da clínica médica.

**Descritores:** Benigno, Diagnóstico diferencial, Displasia fibrosa.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** We describe a case of fibrous dysplasia with to discuss differential diagnosis, management and evolution.

**CASE REPORT:** Male patient, 51 years old male patient presenting painless bulging in the anterior chest, between the 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> intercostals space. The x-ray demonstrated a tumor in upper lobe of left lung. Because of this abnormality we request a CT scan that demonstrated an expansive lesion of the same localization. The cintigraphy with computerized tomography demonstrated bone remodeling in that area. Because of this, the patient was submitted a removal of ribs and, the immunohistochemical methods diagnosed fibrous dysplasia. The patient remains asymptomatic after six months follow-up.

**CONCLUSION:** The importance of this case is we always remember that rare diseases occur and we only made your diagnoses when think about hypothesis and differential diagnoses, indispensable characterizes in medical practice

**Keywords:** Benign, Differential diagnosis, Fibrous dysplasia.

### INTRODUÇÃO

A displasia óssea fibrosa (DOF), descrita em 1930 por Albright e Lichtenstein, é uma lesão pseudoneoplásica de etiologia desconhecida, de caráter benigno e recidivante, caracterizada pelo desenvolvimento de tecido fibroso e travas osteoides que substituem gradualmente o osso normal<sup>1-3</sup>. É classificada em monostótica quando acomete osso único ou ossos contíguos, o que ocorre em 80% a 85% dos casos, e em poliostótica quando em múltiplos ossos<sup>1,2</sup>. Na maioria dos casos o paciente é assintomático, porém dependendo de sua localização, pode invadir e causar compressão de estruturas nobres<sup>1</sup>. O diagnóstico é realizado mediante anamnese, exame clínico locorregional, exames laboratoriais e radiológicos e, em alguns casos, biópsia aspirativa ou incisional<sup>2</sup>. O tratamento preconizado é cirúrgico, objetivando sua remoção completa pela possibilidade de recidiva e por não ser radiosensível, apesar da baixa tendência para malignização, somente 2% dos casos<sup>2</sup>. O seguimento permanente dos pacientes é imprescindível, a fim de que possíveis recidivas sejam diagnosticadas precocemente<sup>2</sup>.

O objetivo desse estudo foi apresentar um caso de displasia fibrosa, desenvolvido no 4º arco costal esquerdo, assim como o diagnóstico diferencial, a conduta e a evolução.

1. Especialista em Pneumologia e Fisiologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

2. Especialista em Cirurgia Torácica pelo Hospital Júlia Kubitschek (FHEMIG). Belo Horizonte, MG, Brasil

3. Especialista em Clínica Médica e Geriatria pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

4. Especialista em Clínica Médica pelo Hospital São José do Avaí (HSJA). Itaperuna, RJ, Brasil e Residente de Reumatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HCFF – UFRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

5. Graduanda (11º Período) de Medicina da Universidade Nova Iguaçu (UNIG) Campus V. Itaperuna, RJ, Brasil

Apresentado em 16 de novembro de 2010

Aceito para publicação em 21 de julho de 2011

Endereço para correspondência:

Anna Ximenes Alvim

Rua Juracy Alves Medina, 171 – Bairro Fiteiro

28300-000 Itaperuna, RJ.

E-mail: ximenes\_anna@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 51 anos, branco, casado, comerciante, natural de Itaperuna, RJ, que após avaliação médica admissional foi encaminhado para o parecer do especialista. Até aquele momento nunca havia procurado assistência médica. Negava tosse, emagrecimento, dispneia ou qualquer outro sintoma. História familiar de hipertensão arterial sistêmica. Tabagista de longa data, com carga tabágica de 30 maços/ano. Ao exame físico apresentava bom estado geral, lúcido e orientado, eupnéico, acianótico, anictérico e afebril. Presença de abaulamento indolor na região anterior do tórax entre o 4º e 5º espaço intercostal esquerdo. Ausência de linfonodomegalia. No aparelho respiratório, murmúrio vesicular audível bilateralmente sem ruídos adventícios e aparelho cardiovascular sem alteração. Abdômen indolor e sem visceromegalia. Funções excretoras preservadas. Portava radiografia de tórax em PA (Figura 1), onde foi observada opacidade regular, de tipo massa, em terço superior do hemitórax esquerdo. Em seguida solicitou-se tomografia computadorizada de tórax (Figuras 2, 3, 4 e 5) que confirmou a ausência de lesões parenquimatosas pulmonares e evidenciou lesão osteolítica expansiva em 4º arco costal esquerdo. Diante das alterações encontradas foram aventadas as seguintes hipóteses diagnósticas: de mieloma múltiplo, displasia fibrosa, e osteossarcoma. Os seguintes exames foram realizados: hemograma, eletrólitos, eletroforese de proteínas e pesquisa de proteínas de Bence Jones na urina, que não mostraram alterações. A cintilografia óssea com tecnécio 99m demonstrou grande área de intenso aumento da remodelação óssea lateralmente entre os 4º e 5º arcos costais esquerdos.

O paciente foi submetido à toracectomia ântero-lateral, ou seja, ressecção do 3º, 4º e 5º arcos costais esquerdos (Figura 6) e encaminhado material para análise imuno-histoquímica (Figuras 7 e 8.) que revelou o diagnóstico de displasia fibrosa. O paciente se recuperou bem do pós-operatório e até o momento evolui sem qualquer intercorrência.

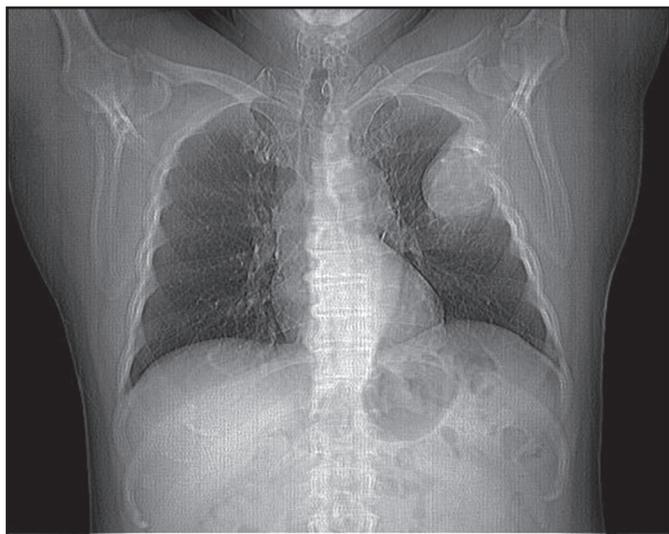


Figura 1 – Radiografia de tórax em PA: opacidade regular – massa em LSE.

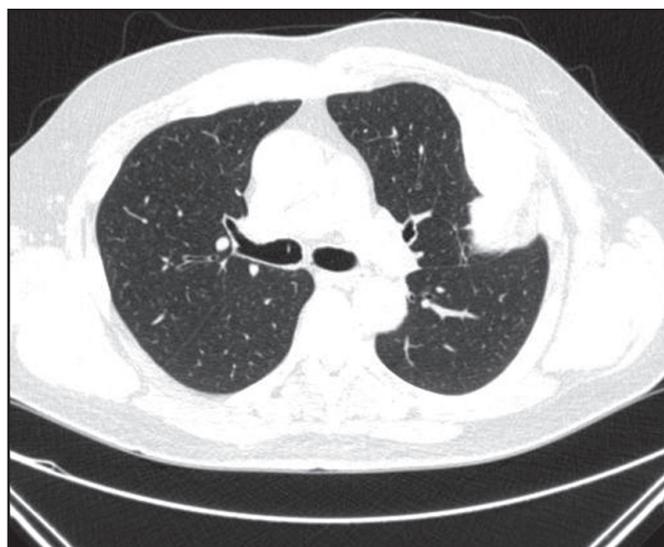


Figura 2 – Tomografia computadorizada de tórax: lesão expansiva em 4º arco costal esquerdo.

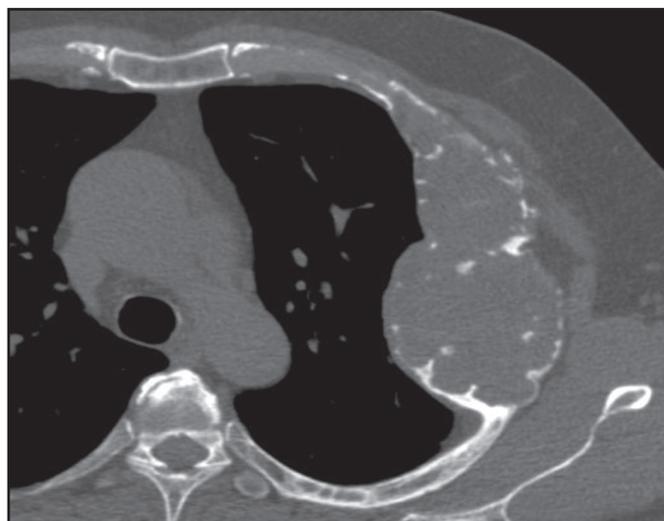


Figura 3 – Tomografia computadorizada de tórax: lesão expansiva em 4º arco costal esquerdo.

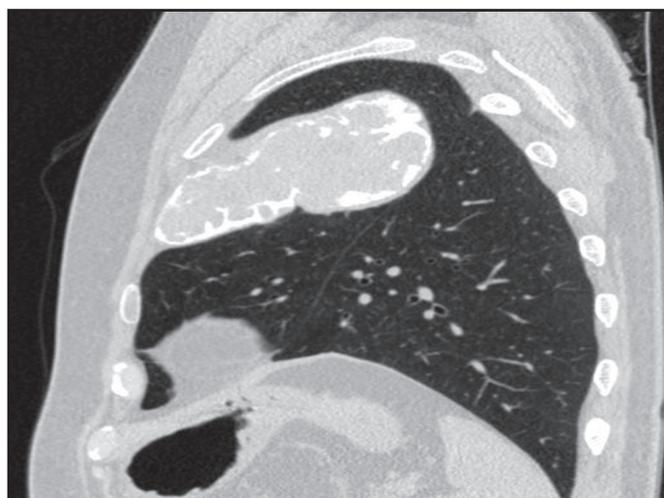


Figura 4 – Tomografia computadorizada de tórax: lesão expansiva em 4º arco costal esquerdo.

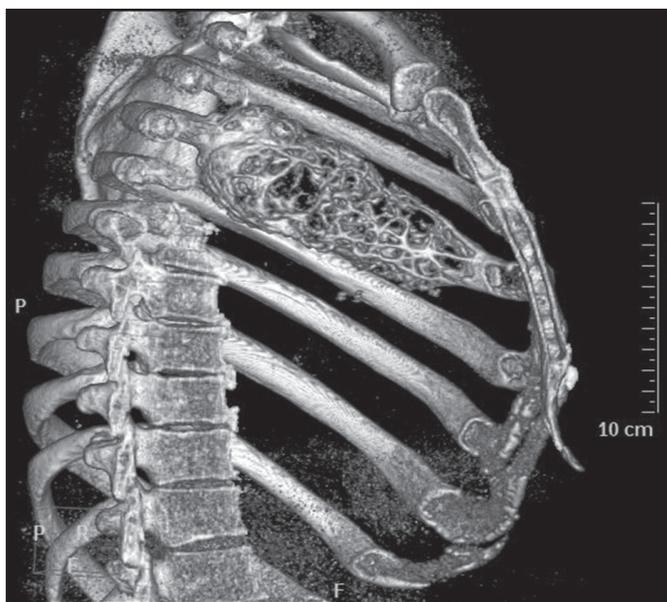


Figura 5 – Tomografia computadorizada de tórax: lesão expansiva em 4º arco costal esquerdo.



Figura 6 - Ressecção de três arcos costais esquerdo com massa homogênea aderida ao osso.

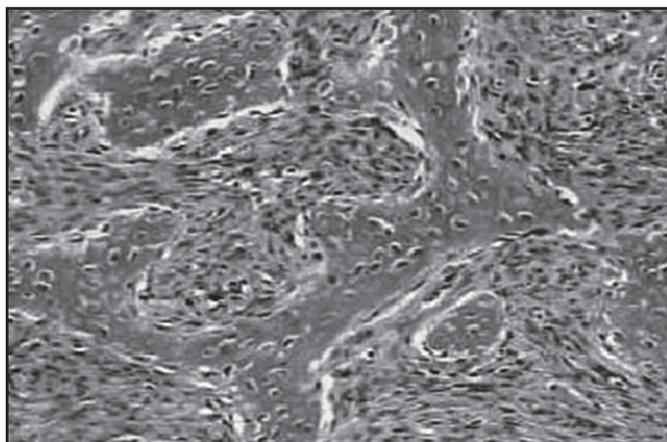


Figura 7 – Biópsia de 4º arco costal esquerdo evidenciando fragmentos ósseos com lesão ósteo-fibrosa, representada por trabéculas ósseas desorganizadas.

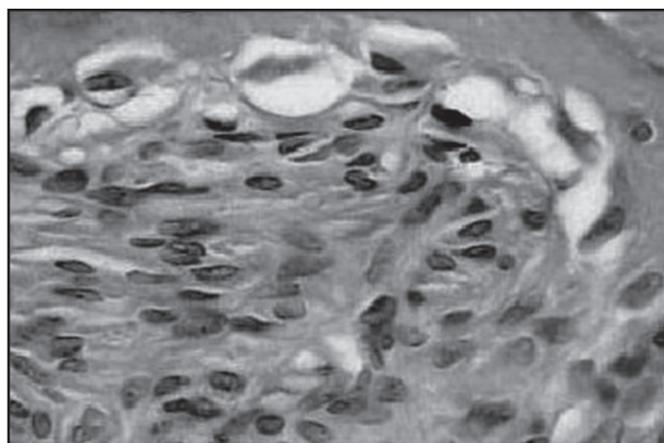


Figura 8 – Biópsia de 4º arco costal esquerdo evidenciando fragmentos ósseos com lesão ósteo-fibrosa, representada por trabéculas ósseas desorganizadas.

## DISCUSSÃO

A displasia fibrosa é mais comum em mulheres, com predomínio na faixa etária de 20 a 30 anos, com índice de recidiva em 37% dos casos nos adultos<sup>1</sup>. As localizações mais comuns são: costelas, fêmur, tíbia, maxilar e ossos do crânio. Nas localizações cranio-faciais, assume características locorreionais de malignidade<sup>2,5,7</sup>. Com relação à etiopatogenia, existem inúmeras controvérsias na literatura, que vão desde a natureza congênita, alterações de desenvolvimento, distúrbios endócrinos, traumatismos ou hereditariedade. É enfatizado o papel dos meios bioquímicos e das mutações genéticas que ocorrem nesta doença. Esta mutação ativa a adenilato ciclase, e consequentemente aumenta as concentrações intracelulares de AMPc.

Com relação aos aspectos morfológicos, é caracterizada por defeitos intraósseos esponjosos localizados, de tamanho variado, que crescem, avançam para dentro do osso e, raramente comprometem a cortical. Esta persiste quase sempre como uma delicada concha de osso cortical subperiosteal. Sua superfície de corte revela lesões formadas por tecido fibroso vermelho acinzentado, arenoso, às vezes originando cistos, focos de pequenas hemorragias, ocasionalmente áreas de tecido condróide e/ou mixomatoso<sup>2</sup>.

É classificada em 70% a 80% dos casos em monostótica, quando acomete osso único ou ossos contíguos, porém este valor pode estar subestimado devido à ausência de sintomas na maioria dos pacientes, e poliostótica quando compromete múltiplos ossos<sup>3</sup>. O espectro clínico varia desde lesões monostóticas assintomáticas até deformidades esqueléticas associadas a um comprometimento poliostótico. Pacientes com lesão monostótica de pequenas dimensões geralmente têm o diagnóstico sugerido em exames radiográficos de rotina, de forma incidental. Quando presentes, os sintomas podem ser inespecíficos, apresentando-se na forma de dor, aumento de volume, parestesia ou fratura patológica<sup>7</sup>. A transformação maligna para osteossarcoma, fibrossarcoma, condrossarcoma ou fibrohistiocitoma também é rara e gira ao redor de 1% a 2,4%<sup>2,7</sup>. A forma poliostótica associa-se a um acometimento progressivo com alta probabilidade de complicações e recidivas na idade adulta<sup>7</sup>. Em casos extremos, a DFO poliostótica pode comprometer 3/4 do esqueleto<sup>2,7</sup>.

A displasia fibrosa pode ser componente da síndrome de Maza-braud quando associado a mixoma intramuscular ou da síndrome McCune-Albright, quando associado às manchas café com leite, hiperfunção autônoma de uma ou mais glândulas endócrinas, puberdade precoce e distúrbios do crescimento<sup>3</sup>. Quando a displasia fibrosa poliostótica está associada às manchas “café com leite” sem a ocorrência de distúrbios endócrinos, denomina-se de síndrome de Jaffe<sup>2,7</sup>.

O diagnóstico nem sempre é estabelecido com facilidade, visto que, em muitos casos, o paciente apresenta-se livre de qualquer sinal ou sintoma clínico. Os principais diagnósticos diferenciais são: hiperosteose, osteoma, osteossarcoma, cordoma, meningioma hiperostótico, tumor marrom do hipotireoidismo e fibroma ossificante<sup>7</sup>.

Os métodos de imagem são fundamentais na caracterização da lesão e análise da expansão tumoral, auxiliando no planejamento cirúrgico e o seguimento longitudinal dos pacientes operados. A tomografia é o método de eleição na caracterização da expansão tumoral, auxiliando no planejamento cirúrgico<sup>7</sup>.

Radiologicamente pode ser observado três tipos: esclerótica (segue o contorno ósseo), lítica (expansão do córtex) e unilocular, dependendo do estágio de evolução da doença<sup>2,5</sup>. A principal característica radiográfica é uma discreta opacificação semelhante a um vidro despolido. As lesões não são bem definidas, e as margens misturam-se ao osso normal adjacente, de forma que os limites da lesão às vezes são difíceis de definir. Nos estágios iniciais, a imagem radiológica pode ser radiotransparente de limites definidos, assemelhando-se a cistos ou com um aspecto misto. Em um estágio mais avançado da doença, apresenta um aspecto de radiopacidade<sup>2</sup>. A cintilografia óssea com o Tecnécio 99 m tem sido amplamente utilizada na avaliação de lesões ósseas. No caso de DOF o radioisótopo tende a se acumular na lesão, mostrando um sinal hiper-captante. Este exame tem sido muito utilizado na diferenciação de lesões monostóticas daquelas que envolvem múltiplas áreas ósseas<sup>7</sup>. À histologia revela-se conjuntivo fibroso espiralado imaturo, e servem de suporte a trabéculas de osso reticulado sempre delimitado por osteoblastos hipotróficos e/ou não perceptíveis. O estroma pode ser hiper-celular, comparável aos observados aos fibromas, sendo o componente ósseo de proeminência variada, às vezes praticamente inexistente. São trabéculas finas, distribuídas sem polaridade definida, sempre com déficit no número de osteoblastos. Podem ser detectadas esférulas calcificadas, ou ilhotas de cartilagens com calcificação. Este aspecto leva a diagnósticos confusos como o de fibroma ossificante ou de fibroma cementificante, ou ainda o de fibroma cimento-ossificante, mas a inter-relação patogenética dessas entidades permanece controversa.

A vascularização varia de escassa a abundante, sendo, geralmente raros os gigantócitos do tipo osteoclastos.

O tratamento cirúrgico está indicado em lesões sintomáticas, alterações funcionais ou distorções anatômicas, a prevenção da expansão óssea ou de fraturas patológicas<sup>3,7</sup>. Esta deve ser postergada o máximo possível (após a puberdade) devido à possibilidade de recorrência se o tratamento for instituído antes do fim do crescimento ósseo. Em pacientes mais idosos cirurgias (extrações ou biópsias) podem provocar uma osteomielite de difícil resolução, pela diminuição da vascularização local<sup>7</sup>.

## CONCLUSÃO

O correto diagnóstico das lesões ósseas é difícil, pois além de um vasto diagnóstico diferencial, necessita de exames complementares mais complexos como a imuno-histoquímica para o diagnóstico específico. Apesar dessa dificuldade, nunca se deve deixar de investigá-las, pois só consolida um diagnóstico quando se pensa em hipóteses e diagnósticos diferenciais, quesitos esses indispensáveis para o exercício da clínica médica e cirurgia torácica.

## REFERÊNCIAS

1. Alves AL, Canavarros F, Vilela DSA, et al. Displasia fibrosa: relato de três casos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002;68(2):288-92.
2. Antunes AA, Romualdo Filho R, Antunes AP. Displasia fibrosa óssea: estudo retrospectivo – revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*. 2004;33(1):21-8.
3. Castellanos González JA, Leal Mursulí A, Adefna Pérez RI, et al. Osteoblastoma monostótico costal: presentación de un caso y revisión de la literatura / Costal monostotic osteoblastoma: a case report and literature review. *Rev Cuba Cir* 2009;48(1):
4. González JAC, Marsulí AL, Pérez RIA, al. Osteoblastoma monostótico costal: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Cubana Cir* 2009;48(1).
5. Fletcher C. Vascular tumors. In: Fletcher C, Unni K, Mertens F, (editors). *Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone*. Lyon: WHO, IARC Press; 2002. p. 155-78.
6. Ruiz Jr. RL, Dias FG, Baida RL, et al. Osteocondromatose múltipla hereditária com envolvimento costal. *Rev Col Bras Cir* 2008;35(4):277-9.
7. Soares VYR, Silva TO, Cunha RLLS, et al. Displasia fibrosa recidivante de antro maxilar com invasão de base do crânio. *Arq Int Otorrinolaringol* 2009;13(3):331-5.
8. Murray DJ, Edwards G, Mainprize JG, et al. Advanced technology in the management of fibrous dysplasia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(8):906-16.

# Dissecção aguda de aorta. Relato de caso\*

## Acute aortic dissection. Case report

Luiz Alberto Ovando<sup>1</sup>, Beigle Jhanie Lucas Zarelli<sup>2</sup>, Fernanda Mura<sup>3</sup>

\*Recebido da Associação Beneficente de Campo Grande, Santa Casa de Campo Grande. Campo Grande, MS.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A dissecção aguda da aorta (DAA) é uma emergência que exige diagnóstico imediato, bem como terapêutica agressiva, sem os quais a mortalidade é expressiva. O objetivo deste estudo foi apresentar um caso considerado atípico, tendo em vista não corresponder às características epidemiológicas apresentadas na literatura, além de quadro clínico com sintomatologia prolongada e predomínio de queixas extratorácicas.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 36 anos, sem fatores de risco para a dissecção aórtica com história de dor torácica com duração de 5 dias, que evoluiu com parestesia e parestesia de membro inferior. Feito o diagnóstico de DAA e, após ser instituído a terapêutica, o paciente evoluiu com remissão completa dos sintomas, voltando a deambular normalmente.

**CONCLUSÃO:** O relato reforça a recomendação de que diante do quadro de dor torácica é necessário considerar a possibilidade de DAA.

**Descritores:** Aneurisma dissecante, Doenças da aorta, Manifestações neurológicas, Sinais e sintomas.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Acute aortic dissection (AAD) is a emergency that requires immediate diagnosis and aggressive therapy, without which mortality is significant. The aim of this study was to present an atypical case, not corresponding to the epidemiological characteristics presented in the literature, with clinical symptoms prolonged and predominance of extra thoracic manifestations.

1. Médico Clínico; Pós-Graduado em Cardiologia pela Universidade de Minnesota, EUA; Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

2. Doutoranda em Medicina da Universidade para o Desenvolvimento do Estado e Região do Pantanal (Anhanguera-UNIDERP). Campo Grande, MS, Brasil

3. Graduanda de Medicina da Universidade para o Desenvolvimento do Estado e Região do Pantanal (Anhanguera-UNIDERP). Campo Grande, MS, Brasil

Apresentado em 03 de janeiro de 2011

Aceito para publicação em 23 de março de 2011

Endereço para correspondência:

Beigle Jhanie Lucas Zarelli

Rua Quintino Bocaiúva, 1086/107

79050-112 Campo Grande, MS.

Fones: (67) 3029-8946 - (67) 8121-8948

E-mail: bjhanie@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

**CASE REPORT:** Male patient, 36 years old, without risk factors for aortic dissection and history of chest pain lasting 5 days, which progressed to numbness and paralysis of the lower limb. Once the AAD diagnosis was established and after therapy, the patient presented a complete remission of symptoms, getting back to walking normally.

**CONCLUSION:** The report reinforces the recommendation that we must consider AAD in front of chest pain.

**Keywords:** Aneurysm dissecting, Aortic Diseases, Neurologic manifestations, Signs and symptoms.

### INTRODUÇÃO

A dissecção aguda da aorta (DAA) é caracterizada por súbita separação da camada média do vaso, levando à infiltração de uma coluna de sangue em um espaço virtual formado entre a íntima e a adventícia, determinando uma falsa luz e a formação de hematoma<sup>1</sup>. É uma emergência que exige pronto diagnóstico e terapêutico agressivo<sup>2</sup> sem a qual a mortalidade alcança 75% nas primeiras 48 horas<sup>1</sup> e 90% na primeira semana. O sexo masculino é mais acometido na proporção 5:1, com pico de incidência entre 50 e 55 anos de idade<sup>3</sup>.

A hipótese diagnóstica é considerada quando há dor precordial ou tóraco-abdominal, migratória, de início abrupto, hipertensão arterial grave e eletrocardiograma sem corrente de lesão<sup>4</sup>. A DAA é uma entidade simuladora de várias doenças ou mesmo síndromes. De 236 casos de DAA, da Clínica Mayo, a suspeita clínica foi feita em apenas 62% dos casos<sup>2</sup>. O diagnóstico da DAA fundamenta-se na história clínica e no exame físico, com evidência de atividade simpática e assimetria de pulsos.

O objetivo deste estudo foi apresentar um caso considerado atípico, tendo em vista não corresponder às características epidemiológicas apresentadas na literatura, além de quadro clínico com sintomatologia prolongada e predomínio de queixas extratorácicas.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 36 anos, pardo, casado, trabalhador e procedente de zona rural, com história de que há 5 dias, à anteroflexão do tronco, apresentou subitamente, dor tipo pontada intensa em região interescapulovertebral direita que se irradiou para região retroesternal. Apresentou dispnéia concomitante, perda da fala, sialose, com sudorese profusa e fria, parestesia de membro superior direito (MSD) e cervicalgia que impossibilitava a movimentação do pescoço. Foi medicado com ácido acetilsalicílico (AAS) 300 mg por via oral, seguido de alívio da dor. Atendido em hospital, rea-

lizou eletrocardiograma (ECG) que se mostrou sem alteração. Apresentou melhora dos sintomas dolorosos, com persistência da dispneia, evoluindo com parestesia e paresia de membro inferior direito (MID) e dificuldade para deambular, seguida de síncope. Procurou outro hospital, devido a perda da consciência e recorrência da dor, que se mostrou mais forte, sendo internado com suspeita de úlcera gástrica e submetido a endoscopia digestiva alta (EDA), sem confirmação da hipótese diagnóstica. Medicado com omeprazol e ranitidina, sem melhora, porém com progressiva piora da dor. Transferiu-se espontaneamente para Campo Grande, sendo atendido no pronto-socorro da Santa Casa onde, clínica e semiologicamente foi sugerida a possibilidade diagnóstica de aneurisma dissecante da aorta, o qual foi confirmado por tomografia computadorizada de tórax e abdômen (Figura 1). Negava tabagismo, etilismo, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e passado de evento cardiovascular.

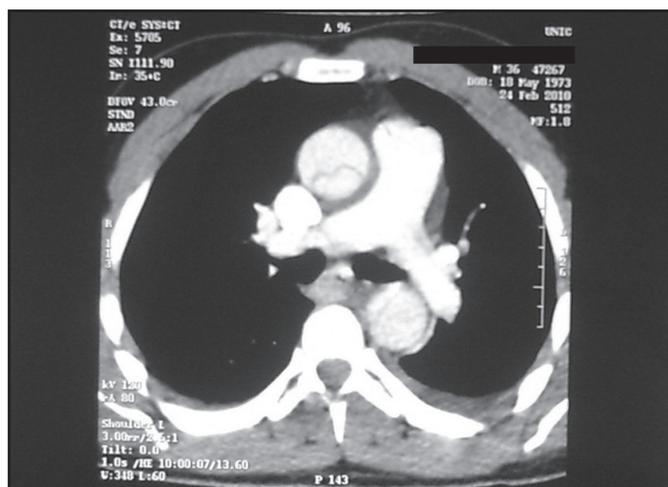


Figura 1 – Tomografia computadorizada de tórax.

Na admissão, o paciente apresentava regular estado geral, hidratado, corado, dispnéico, afebril, consciente e orientado. A ausculta respiratória encontrava-se normal, com ritmo cardíaco regular sem sopros. A pressão arterial (PA) era de 130 x 90 mmHg e a frequência cardíaca de 96 bpm. O MID encontrava-se discretamente cianótico e com diminuição da temperatura e da sensibilidade dolorosa. Os pulsos pediosos e tibiais posteriores não eram palpáveis, e o femoral encontrava-se diminuído. Os exames laboratoriais não apresentavam alterações. A radiografia de tórax e o eletrocardiograma eram normais.

Posterior à confirmação diagnóstica, o paciente foi submetido à cineangiocoronariografia e aortografia, que demonstrou dissecção aórtica tipo A de Standford, estendendo-se até a artéria ilíaca direita com comprometimento da artéria renal homolateral. Decidiu-se pela correção cirúrgica, sendo observado que a aorta ascendente apresentava-se dilatada. Procedida aortotomia com visualização da luz verdadeira e orifício de entrada da dissecção. A valva aórtica era competente e os óstios das coronárias estavam livres. Foi realizada ressecção da aorta em plano supracoronário, tratamento das bocas anastomóticas com prolene 5-0 e a anastomose primária da aorta com sutura contínua de prolene 5-0,

reaquecimento e reversão da fibrilação ventricular, com síntese da toracotomia por planos.

O paciente evoluiu com melhora significativa do estado geral, apresentando remissão completa dos sintomas e voltando a deambular normalmente. Optou-se por encaminhamento ambulatorial para acompanhamento clínico.

## DISCUSSÃO

A DAA é doença grave e fatal, se não atendida prontamente. O processo de dissecção se inicia, geralmente, no seio de Val-salva, região frágil e suscetível devido a maior tensão da parede e consequente esgarçamento epitelial. A dissecção inicialmente é anterógrada e pode posteriormente dissecar retrogradamente. Pode ainda ocorrer recanalização em local mais distal. Por ser a aorta, raiz dos grandes ramos arteriais do organismo, a sintomatologia expressa pela disfunção isquêmica dos tecidos afetados, geralmente, é súbita e dolorosa. Há um melhor prognóstico, com redução de mortalidade, quando a dissecção é do tipo B de Stanford<sup>5</sup>.

O fator determinante facilitador da dissecção é o processo de aterosclerose, agravado pela hipertensão arterial sistêmica. Há ainda outras entidades clínicas que comprometem a integridade endotelial e sua função, como: aortites, distúrbios hereditários do tecido conjuntivo, malformações congênitas da valva aórtica, traumas, troca de valva aórtica e situações que facilitem lesão endotelial como um simples cateterismo<sup>6</sup>. No caso descrito, não se encontrava nenhuma dessas condições predisponentes.

Está determinada ainda a importância da história familiar como um importante fator de risco. Em 2 estudos clínicos, 13% a 19% dos pacientes, sem síndrome genética identificada com aneurisma de aorta torácica, tinham parentes de primeiro grau com aneurisma de aorta torácica ou aneurisma dissecante de aorta. O termo “síndrome do aneurisma e dissecção de aorta torácica familiar” tem sido frequentemente utilizado<sup>7</sup>. Dentro deste contexto, considerou-se ainda, a descrição de pacientes que apresentavam mutação do gene *FBN1*, uma condição que está associada a múltiplos fenótipos, incluindo síndrome de Marfan e fenótipo MASS, mas que apresentavam o aneurisma dissecante da aorta como única manifestação<sup>8</sup>.

No caso relatado, não se encontrou evidência de qualquer fator de risco descrito na literatura, seja na história patológica pregressa, na avaliação clínica ou nos exames realizados, embora não tenha sido possível a avaliação anatomopatológica ou genética.

No que diz respeito à apresentação clínica, a sintomatologia inicial é consequente à ruptura da íntima, dissecção do hematoma, oclusão das artérias envolvidas e compressão dos tecidos adjacentes, sendo que a maioria dos pacientes com DAA apresenta dor intensa, de início quase sempre súbito, descrita como sensação de rasgamento ou pontada, e de caráter migratório. A localização inicial da dor sugere o local de início da dissecção. Geralmente é acompanhada de sintomas de atividade simpática como sudorese, e ainda dispneia e lassidão<sup>5</sup>. Nas dissecções proximais, a dor começa no precórdio, irradia-se para pescoço, braços, mandíbula, antes de migrar para as costas, região lombar ou membros inferiores, sendo um importante diagnóstico diferencial de infarto

agudo do miocárdio<sup>9</sup>.

Atribuiu-se a duração prolongada do quadro clínico, sem uma evolução mais grave, ao fato de ser este um paciente adulto jovem, previamente hígido, sem qualquer fator de risco cardiovascular, e principalmente, por apresentar níveis pressóricos sanguíneos normais.

Outros achados físicos podem ser encontrados, incluindo hipertensão ou hipotensão, pulsos impalpáveis, insuficiência aórtica, edema pulmonar e até mesmo achados neurológicos, devido a compressão de estruturas adjacentes como gânglios simpáticos cervicais, ou devido à obstrução da carótida (hemiplegia ou hemiparesia), ou isquemia da medula espinhal (paraplegia)<sup>5</sup>.

Diante da parestesia de MSD que evoluiu para parestesia de membro inferior homolateral, e da manifestação aguda do quadro, suspeitou-se de evento vascular, no entanto não se sustentava a hipótese de compressão radicular, mas sim de evento isquêmico medular transitório em decorrência da dissecção. Essa entidade clínica rara pode ser consequente a DAA ser capaz de bloquear o fluxo sanguíneo para as artérias espinhais anterior e posteriores, com evolução progressiva.

No que diz respeito ao tratamento, existe a recomendação da correção cirúrgica de emergência ou urgência para as dissecções da aorta ascendente, como foi adotado no presente caso, e a cirurgia envolve a excisão do retalho da íntima, obliteração da luz falsa e posicionamento de enxerto interposto. As maiores causas de mortalidade e morbidade no pós-operatório são o infarto agudo do miocárdio, paraplegia, insuficiência renal, tamponamento, hemorragia e sepse. Entretanto o prognóstico em longo prazo, para os pacientes tratados, é bom, com um acompanhamento criterioso, com taxa de sobrevivência, em 10 anos, de 60%<sup>5</sup>.

## CONCLUSÃO

O caso apresentado não foge à característica de variação sintomatológica dos pacientes com DAA. A peculiaridade diz respeito à ausência de fatores de risco identificáveis. Isso reforça a recomendação de que é necessário considerar sempre essa entidade diante de situações de instalação clínica aguda, catastrófica e manifestações de atividade simpática inquestionáveis.

## REFERÊNCIAS

1. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 2000;117(5):1271-8.
2. Spittell PC, Spittell JA Jr, Joyce JW, et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin Proc* 1993;68(7):642-51.
3. Khan IA, Nair CK. Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection. *Chest* 2002;122(1):311-28.
4. Luker GD, Glazer HS, Eagar G, et al. Aortic dissection: effect of prospective chest radiographic diagnosis on delay to definitive diagnosis. *Radiology* 1994;193(3):813-9.
5. Harrison TR, Fauci AS. *Harrison Medicina Interna*. 17º ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2009. p. 1563-6.
6. O'Gara PT, Greenfield AJ, Afridi NA, et al. A 38-year-old woman with acute onset of pain in the chest. *N Engl J Med* 2004;350(16):1666-74.
7. Coady MA, Davies RR, Roberts M, et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg* 1999;134(4):361-7.
8. Brautbar A, LeMaire SA, Franco LM, et al. FBN1 mutations in patients with descending thoracic aortic dissections. *Am J Med Genet A* 2010;152A(2):413-6.
9. Dias RR, Stolf NAG. Doenças da aorta. In: Lopes AC, (editor). *Tratado de clínica médica*. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2006. p. 727-33.

# Necrólise epidérmica tóxica desencadeada por alopurinol. Relato de caso\*

## *Toxic epidermal necrolysis initiated by allopurinol. Case report*

David Gonçalves Nordon<sup>1</sup>, Amanda Jardim dos Santos<sup>1</sup>, Ana Maria Faria de Oliveira<sup>1</sup>, Giovanna Cardia Caserta<sup>1</sup>, Deborah Regina Cunha Simis<sup>2</sup>

\*Recebido da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Sorocaba, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A necrólise epidérmica tóxica (NET) é uma farmacodermia rara, com possibilidade de morte pelas suas complicações. O objetivo deste relato foi apresentar um caso desta farmacodermia devido ao uso de alopurinol, um medicamento de uso comum.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 65 anos, apresentou o quadro após utilização de alopurinol concomitante a uso pregresso de grande quantidade de álcool diariamente, anti-hipertensivos e diclofenaco irregularmente. Admitido no serviço com lesões descamativas de aspecto de grande queimado em mais de 50% do corpo, dispnéia, taquicardia, hematuria macroscópica e conjuntivite bolhosa. O paciente foi tratado na unidade de terapia intensiva, com suspensão da medicação e teve boa evolução, com resolução total do quadro após 32 dias do seu início.

**CONCLUSÃO:** O tratamento para NET ainda não é consensual, assim como a suspensão do medicamento que a originou. Entretanto, cuidados preferencialmente em unidades de queimado e prevenção e profilaxia com antibióticos para infecções são essenciais para uma boa evolução. O conhecimento médico sobre esta rara síndrome e sobre o seu tratamento adequado pode fazer a diferença no diagnóstico diferencial e na sua conduta.

**Descritores:** Alcoolismo, Alopurinol, Efeitos adversos, Necrólise epidérmica tóxica.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Epidermal toxic necrolysis (TEN) is a rare dermatological reaction to drugs, feasible to death due to medical complications. This article reports a case of such reaction due to the use of allopurinol, a rather common drug.

**CASE REPORT:** Male patient, 65 year old, presenting the reaction after the use of allopurinol along with previous daily ingestion of great amounts of alcohol, antihypertensive medications, and irregular diclofenac. He was admitted with desquamating lesions similar to skin burns in over 50% of body surface, dyspnea, tachycardia, macroscopic hematuria and bullosa conjunctivitis. The patient was taken care of in the Intensive Care Unit, his medication was suspended and he improved importantly, resolving the reaction after 32 days since its initial development.

**CONCLUSION:** There is no consensus for the treatment of TEN, a neither as for the medication suspension. However, intensive care in burns unit and prevention and prophylaxis with antibiotics for infections are essential for good resolution. Knowing such rare syndrome and its adequate treatment might make the difference during the differential diagnosis and conducts.

**Keywords:** Adverse effects, Alcoholism, Allopurinol, Epidermal toxic necrolysis.

### INTRODUÇÃO

A necrólise epidérmica tóxica (NET), também conhecida como síndrome de Lyell, faz parte do espectro da síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), como sua forma mais grave. A SSJ, por definição, afeta até 10% da superfície corpórea; a NET, 30%; e, entre ambas, fica uma síndrome de sobreposição<sup>1,2</sup>. Sua incidência anual é de dois casos por milhão, e sua mortalidade, de 30% para a NET e 1% a 3% para a SSJ<sup>3,4</sup>.

A patogenia do espectro SSJ e NET associa-se à resposta imune tipo IVc, envolvendo linfócitos T CD4+ e CD8+, que provocam tanto lesão das células da epiderme, como iniciam apoptose massiva através do mecanismo perforina/granzima B, uma forma de apoptose conhecida como efetora, na qual linfócitos T citotóxicos secretam a perforina, que forma um poro transmembrânico pelo qual penetra a granzima B, ativadora de caspases que destruirão a célula, e do mecanismo Fas/FasL, no qual a proteína de superfície ligante de Fas (FasL) se liga ao receptor de superfície Fas (CD95) na célula, gerando o

1. Graduando da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Sorocaba (PUC-SP). Sorocaba, SP, Brasil

2. Professora Doutora em Dermatologia pela Universidade de São Paulo; Professora de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Sorocaba (PUC-SP). Sorocaba, SP, Brasil

Apresentado em 01 de setembro de 2010

Aceito para publicação em 19 de agosto de 2011

Conflitos de interesse: nenhum; Fontes de fomento: nenhuma

Endereço para correspondência:

David Gonçalves Nordon

Rua Marechal Castelo Branco, 91/103 – Bloco 03 – Jardim Sandra

18031-300 Sorocaba, SP.

Fone: (15) 3234-6533

E-mail: d-nordon@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

FADD (Fas *associated Death Domain*), que clivará as caspases 8 e 10 e ativará a fase efetora da apoptose<sup>5</sup>.

As manifestações clínicas se iniciam através de uma fase prodromática, com mal estar, febre, hipersensibilidade cutânea, inflamação de conjuntivas, pálpebras, orofaringe, genitais, associada ou não a distúrbios gastrintestinais, até duas semanas antes do início das lesões cutâneas. Estas começam classicamente como lesões eritematosas em alvo nas grandes pregas tegumentares, evoluindo para necrose explosiva da pele, com bolhas sero-hemorrágicas, e desprendimento de extensos retalhos epidérmicos, assemelhando-se a um grande queimado. O pico da evolução geralmente é no quarto dia de doença. Pode haver lesões mucosas (que compõem a tríade: lesões mucosas, lesões em alvo e necrólise epidérmica com desprendimento da pele), febre elevada, intensa toxemia, traqueítes, broncopneumonias, glomerulonefrites e necrose tubular aguda e sangramentos viscerais<sup>6,7</sup>. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente com NET desencadeada por alopurinol, uma medicação de uso bastante difundido e comum.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 65 anos, admitido no pronto-socorro com história de lesões bolhosas e descamativas difusas de pele havia duas semanas.

O paciente iniciara o uso de alopurinol (300 mg) uma vez ao dia, para tratamento de hiperuricemia havia três semanas. Apresentou febre, vômitos e diarreia e uma pápula em antebraço no oitavo dia, mas prosseguiu com o uso do medicamento por mais uma semana. Com a disseminação das pápulas, evoluindo para lesões bolhosas e áreas de necrose na pele, o paciente foi internado na unidade de terapia intensiva (UTI) de sua cidade, onde ficou por uma semana antes de ser referenciado para o hospital da região. Na UTI de origem, apresentou uma leucocitúria ( $110.000/\text{mm}^3$ ) e hematúria ( $231.000/\text{mm}^3$ ) e foi tratado com ceftriaxona (2 g), por via venosa a cada 12 horas. Os outros exames apresentavam-se normais, exceto por elevação de AST três vezes o limite superior da normalidade e bicarbonato sérico de 17,1 mEq/L. Foram prescritos, também clindamicina (600 mg), por via venosa (IV) a cada 6 horas e prednisona (60 mg), por via oral (VO) uma vez por dia durante dois dias.

À admissão no pronto-socorro, apresentava lesões descamativas, com aspecto de queimadura, em toda a face e tronco; nos membros, apresentava pápulas arroxeadas; as áreas acometidas ultrapassavam 50% do corpo. Nos lábios, conjuntivas e genitais apresentava crostas hemáticas (Figura 1). Estava dispneico e taquicárdico, com hematúria macroscópica. Ficou internado na unidade de queimados, e foram prescritos: prednisona (40 mg) VO uma vez por dia por um dia, hidrocortisona (100 mg) EV a cada 8h por três dias, ceftriaxona (1 g) IV a cada 12h e terapia de suporte.

A avaliação da oftalmologia identificou conjuntivite bolhosa e iniciou tratamento com colírio com prednisolona (1,2 mg/mL), uma gota em ambos os olhos a cada 2h; colírio lubrificante a cada 4h e lavagem com solução fisiológica seguida de epitezan\* pomada três vezes por dia.

Etilista crônico (de meio a um litro de destilado por dia por oito anos) fazia uso de hidroclorotiazida e captopril regularmente, e diclofenaco esporadicamente para tratamento de gota. Fez uso de alopurinol pela primeira vez por 15 dias antes da internação.

O paciente evoluiu no serviço de referência com resolução das lesões de pele (Figura 2) em 18 dias, totalizando 32 dias de evolução do quadro, e recebeu alta hospitalar e orientação para evitar o uso de alopurinol e tratamento do alcoolismo.



Figura 1 – Lesões hemorrágicas crostosas das mucosas na face. Púrpuras nos membros inferiores e lesões descamativas em tronco e face, com aspecto de grande queimado.



Figura 2 – Melhora do quadro com hiperpigmentação residual.

## DISCUSSÃO

Neste caso, a principal dúvida era identificar a causa da farmacodermia; algum fármaco está implicado na patogenia de NET em 70% dos casos<sup>8</sup>. Embora estudos indiquem que não haja vantagem na suspensão do fármaco causador, se de longa meia-vida<sup>9</sup>, optou-se por suspendê-lo, para evitar recidivas, com base na prática clínica diária. Diversos fármacos estão envolvidos na patogenia; dentre elas, principalmente sulfa, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, alopurinol, anti-inflamatórios não esteroides, em especial oxycans, entre outros<sup>10</sup>. Além disso, outros fatores estão associados ao desenvolvimento desta reação, entre eles o vírus da imunodeficiência humana (HIV), outras infecções virais, linfomas, doença enxerto X hospedeiro, coagulação intravascular disseminada, radioterapia, lúpus eritematoso sistêmico e insuficiência renal<sup>6,11</sup>. Em outros estudos a SSJ e NET já foram associados a vacinas<sup>6,12,13</sup>.

Halevy e col<sup>14</sup>, relacionaram o alopurinol a SSJ e NET como principal agente causador em números absolutos na Europa e Israel; o risco relativo com o uso deste medicamento em curto prazo (menos do que oito semanas) era de 261; e, com dose superior a 200 mg, 36. Fatores de prognóstico são avaliados pelo SCORTEN (*Severity-of-illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*)<sup>15</sup> e incluem: idade maior que 40 anos, presença de malignidade, porcentagem de envolvimento de superfície corporal maior que 10%, frequência cardíaca maior que 120 bpm, BUN (*blood urea nitrogen level*) maior que 28 mg/dL, glicemia maior que 252 mg/dL e bicarbonato sérico menor que 20 mEq/L. Este paciente apresentava risco 3/7 e teve boa evolução, com hematúria como única complicação.

O tratamento segundo a literatura ainda é bastante controverso; alguns autores recomendam o uso de ciclosporina A, sendo esta superior aos corticoides; outros recomendam o uso de plasmaférese ou imunoglobulina venosa em casos graves<sup>6</sup>. Neste paciente, tendo em vista que foi iniciado o tratamento com corticoides na origem, foi decidido prosseguir por mais três dias e então suspender, uma vez que as lesões eram exuberantes e apresentou importante melhora no curso do tratamento. O uso de ceftriaxona prescrita na origem foi mantido para terminar o tempo total de terapia reco-

mentado (14 dias), evitando, assim, a seleção de micro-organismos resistentes; contudo, poder-se-ia, inicialmente, aguardar algum sinal de infecção e buscar ativamente focos infecciosos antes de iniciar a terapia antibiótica<sup>6</sup>.

As principais causas de morte nestas afecções são septicemia e coagulação intravascular disseminada, que podem ser evitadas com acompanhamento clínico, preferencialmente em UTI ou unidade de tratamento de queimados, e cuidados com infecções hospitalares<sup>6</sup>. Com relação à sequelas, pode ocorrer grave acometimento oftálmico; este paciente desenvolveu conjuntivite bolhosa, cujas complicações foram prevenidas com medidas de suporte e colírios com corticoides e antibióticos, com boa evolução.

## REFERÊNCIAS

1. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138(8):1019-24.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129(1):92-6.
3. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996;49(7):769-73.
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331(19):1272-85.
5. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Nonimmediate allergic reactions induced by drugs: pathogenesis and diagnostic tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(2):80-90.
6. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*, 3ª edição. São Paulo: Artes Médicas; 2008.
7. Hazin R, Ibrahim OA, Hazin MI, et al. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Med* 2008;40(2):129-38.
8. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987;123(9):1166-70.
9. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136(3):323-7.
10. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333(24):1600-7.
11. Chan HL. Observations on drug-induced toxic epidermal necrolysis in Singapore. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(6):973-8.
12. Ball R, Ball LK, Wise RP, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):219-23.
13. Dobrosavljevic D, Milinkovic MV, Nikolic MM. Toxic epidermal necrolysis following morbilli-parotitis-rubella vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13(1):59-61.
14. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Derm* 2008;58(1):25-32.
15. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115(2):149-53.

# Policondrite recidivante e dispneia. Relato de caso\*

## *Relapsing polychondritis and dyspnea. Case report*

Guilherme Machado de Carvalho<sup>1</sup>, Zoraida Sachetto<sup>2</sup>, Manoel Barros Bértolo<sup>3</sup>, Reinaldo Jordão Gusmão<sup>4</sup>

\*Recebido da Disciplina de Otorrinolaringologia, Cabeça e Pescoço da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP). Campinas, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Trata-se de um relato de caso de doença reumática rara, com manifestações graves com ênfase na área de Otorrinolaringologia. O objetivo deste estudo foi alertar os clínicos e otorrinolaringologistas sobre a sua evolução, seguimento e complicações.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 35 anos, desenvolveu policondrite recidivante na adolescência, com manifestações laríngeas que culminaram em traqueostomia definitiva.

**CONCLUSÃO:** Há a necessidade de estar atento para complicações fatais e apresentações não convencionais desta doença.

**Descritores:** Estenose subglótica, Manifestações otorrinolaringológicas, Policondrite recidivante, Traqueostomia.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** This is one case report of a rare rheumatic disease with severe manifestations with emphasis in Otorhinolaryngology. Aims to alert clinicians and otolaryngologists about the evolution of the disease, follow up and complications.

**CASE REPORT:** Female patient, 35 years, developed relapsing polychondritis in adolescents with laryngeal manifestations that led to permanent tracheotomy.

**CONCLUSION:** There needs to be aware of fatal complications and unconventional presentations of this disease.

**Keywords:** Subglottic stenosis, Otorhinolaryngologic manifestations, Relapsing polychondritis, Tracheostomy.

### INTRODUÇÃO

A policondrite recidivante (PR) caracteriza-se por inflamação recorrente dos tecidos cartilagosos com consequente destruição tissular cartilaginosa<sup>1</sup>. Trata-se de doença rara, de etiologia ainda desconhecida, predominantemente na raça branca, sem predileção por sexo e que ocorre em surtos, daí o termo recidivante<sup>2-7</sup>. A fisiopatogenia da PR envolve diversos mecanismos imunológicos ainda não totalmente esclarecidos<sup>1-9</sup>.

Acredita-se que por ser avascular, o tecido cartilaginoso não tem seus autoantígenos da matriz reconhecidos pelo sistema imunológico. Quando há uma lesão qualquer ao tecido cartilaginoso, haveria a exposição de alguns autoantígenos da matriz, desencadeando uma resposta autoimune<sup>10</sup>.

Observa-se que há manifestação de caráter humoral e celular. Com a liberação de citocinas, há o envolvimento de leucócitos ao tecido em questão, que na policondrite seria na região pericartilaginosa. Com esse quadro inflamatório, surgiria um infiltrado neutrofílico e mononuclear, levando a liberação de enzimas lesivas e degeneração progressiva da cartilagem<sup>6,10-13</sup>.

A associação com outras doenças autoimunes é frequente, sendo na ordem de 30%, como doenças difusas do tecido conjuntivo (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide), vasculites primárias, síndrome mielodisplásica, doenças inflamatórias intestinais e cirrose biliar primária, sendo o prognóstico muitas vezes associado à doença relacionada<sup>6,14</sup>.

Todos os tipos de cartilagem podem ser envolvidos como a cartilagem elástica do nariz e ouvido, a cartilagem hialina da árvore traqueobrônquica e das articulações periféricas e a fibrocartilagem do esqueleto axial. Alterações inflamatórias também podem afetar o ouvido interno, os olhos, coração, vasos sanguíneos, a pele e o rim.

A condrite auricular configura o quadro clínico clássico, sendo presente em 85% dos casos e em 40% deles como manifestação inicial. O lobo auricular é normalmente poupado. Complicações possíveis são as deformidades e as disacusias<sup>6,15</sup>.

A disacusia está presente em até 30% dos casos, podendo ser condutiva ou neurossensorial. As condutivas podem ser explicadas pelo acometimento do meato acústico externo, da tuba auditiva levando a otites médias e ao consequente acometimento cócleo-vestibular. A presença de vasculite da artéria auditiva interna, é causa

1. Médico Residente em Otorrinolaringologia, Mestre em Medicina, Disciplina de Otorrinolaringologia, Cabeça e Pescoço da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

2. Médica Assistente da Disciplina de Reumatologia Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

3. Professor Assistente Doutor da Disciplina de Reumatologia Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

4. Professor Doutor, Chefe de Departamento de Oftalmologia/Otorrinolaringologia, Disciplina de Otorrinolaringologia, Cabeça e Pescoço da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

Apresentado em 28 de dezembro de 2010

Aceito para publicação em 15 de setembro de 2011.

Endereço para correspondência:

Dr. Guilherme Machado de Carvalho

Disciplina de Otorrinolaringologia - UNICAMP

Faculdade de Ciências Médicas, PO Box 6111

Universidade de Campinas – UNICAMP

13083-970, Campinas, SP.

Fone/Fax: +55 (19) 3521-7563

E-mail: guimachadocarvalho@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

de disacusia sensorioneural por infarto ou isquemia coclear<sup>3,6,15,16</sup>. Outra manifestação comum é a condrite nasal, que ocorre em até metade dos pacientes, podendo em longo prazo desenvolver o “nariz em sela”<sup>3,9,16</sup>.

A manifestação de condrite laringo-traqueo-brônquica é de fundamental importância pela sua morbimortalidade. Na fase inicial da doença estima-se que por volta de 10% dos pacientes tenham acometimento laringo-traqueo-brônquico, indicando pior prognóstico<sup>8,16</sup>.

Os sintomas respiratórios incluem tosse seca, disfonia, sibilância estridor e dispneia. A obstrução brônquica predispõe a atelectasias e pneumonias bacterianas de repetição. A perda da estrutura cartilaginosa pode levar a um colapso da via aérea, causando insuficiência respiratória aguda, que pode resultar em traqueostomia de emergência, e até mesmo óbito<sup>6,7,8,9,16</sup>.

Manifestações gerais podem estar presentes como artrite, 70% dos casos, e a febre, 20% deles. A artrite normalmente é assimétrica, não erosiva, oligo ou poliarticular que pode comprometer diversas articulações, sendo recorrente e autolimitada<sup>3,6,16</sup>.

O tecido ocular também pode ser acometido, na forma de episclerite, esclerite, conjuntivite, ceratite entre outras. Tais situações podem chegar a metade dos casos<sup>3,6,16</sup>. Lesões vasculíticas como púrpura e eritema nodoso podem ocorrer em até um terço dos casos<sup>3,11,14</sup>.

Outra situação com grande morbimortalidade é o acometimento cardiovascular, através de lesões valvares e, mais raramente, pericardite e vasculite coronariana. O acometimento de médios e grandes vasos pode estar presente em 5% a 10% dos casos<sup>16-18</sup>.

O acometimento renal na PR varia de glomerulonefrite paucimune mesangial leve e proliferação celular<sup>3,6,16</sup>.

Os achados laboratoriais são inespecíficos. Leucocitose, trombocitose, anemia de doença crônica, velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa elevadas podem ser encontradas. O fator reumatoide (fR) e o fator antinúcleo (FAN) são geralmente negativos e se positivos, são encontrados em baixos títulos<sup>6,16</sup>.

O diagnóstico clínico baseia-se em critérios, que requerem a presença de condrite em pelo menos dois locais (nasal, auricular ou traqueo-laríngea) ou uma condrite e duas outras manifestações sistêmicas que incluem inflamação ocular, inflamação auditiva e vestibular ou artrite soronegativa<sup>3,19,20</sup>. Não há marcadores específicos de diagnóstico ou de atividade da doença<sup>3,11,14,19,20</sup>.

O exame anatomopatológico tem fundamental importância em casos duvidosos e a ausência de condrite auricular confunde o quadro clínico<sup>3,16,21</sup>.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 35 anos, com história de nódulos avermelhados e doloridos pelo corpo e edema em articulações interfalangeanas proximais das mãos de resolução espontânea e piora com uso de corticosteroides, desde a adolescência. Apresentava ainda episódios de febre, sem quadro infeccioso associado. Aos 25 anos iniciou dispneia leve aos pequenos esforços. Não apresentava antecedentes relevantes pessoais ou familiares e história de tabagismo prévio de 2 anos/maço durante a adolescência. Procurou auxílio médico especializado e na investigação inicial a laringoscopia evidenciou estenose subglótica intensa, sem causa definida.

Apresentava FAN positivo (1/180 do tipo pontilhado grosso), FR negativo, P-ANCA e C-ANCA não reagentes, proteína C-reativa (1,13 mg/dL) e valor de hemossedimentação elevados (41 mm/H). Pelo quadro progressivo de dispneia aos 28 anos, foi então submetida a intervenção cirúrgica para tentativa de correção da estenose. Foram três tentativas de remoção da estenose e colocação de molde laringotraqueal para que ocorresse cicatrização satisfatória. Em todas as tentativas ocorreram recidivas precoce da estenose depois de retirada do molde laringotraqueal. Na última tentativa, em 2008, a estenose se refez em menos de uma semana. Nesta ocasião o molde previamente descrito foi usado por 3 meses. O exame de laringoscopia evidenciou ausência de luz na região laringotraqueal, sendo então obrigatória a realização de traqueostomia para manutenção da via aérea da paciente.

Evoluiu em 2 anos, aos 30 anos, com episódios de dor e edema em ponta nasal e pavilhões auriculares, facilitando assim o diagnóstico da policondrite recidivante.

A biópsia de material (retirado nos procedimentos prévios), identificado como mucosa traqueal obteve laudo de processo inflamatório crônico, rico em plasmócitos e focalmente com granulócitos com extensa fibrose e sinais de destruição da cartilagem hialina traqueal. O quadro histológico é considerado sugestivo de policondrite crônica recidivante (Figuras 1 e 2).

A paciente foi enviada ao presente serviço (com 35 anos), e na avaliação o exame de nasolaringofibrosopia observou mucosa pálida em fossas nasais, hipertrofia moderada dos cornetos inferiores, rinofaringe e orofaringe sem alterações. Na laringe observou-se hiperconstrição de bandas ventriculares e muros ariepiglóticos, hiperemia e edema supraglótico e dificuldade de visualização de outras estruturas.

A ressonância nuclear magnética evidenciou intensa captação em região de cartilagens laringotraqueais e estreitamento da luz dessa região (Figuras 3 e 4).

Atualmente a paciente encontra-se traqueostomizada, em seguimento com medicações imunossupressoras (corticosteroides e azatioprina) e sem sinais de atividade da doença.

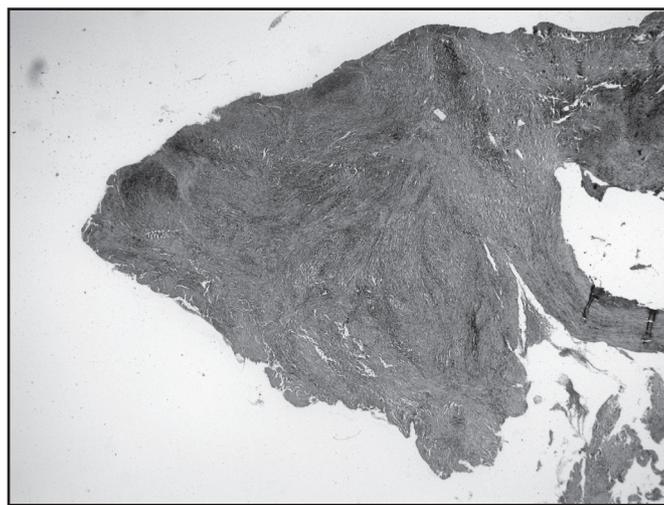


Figura 1 – Exame histopatológico de região laringotraqueal evidenciando tecido pericartilaginoso com processo inflamatório linfoplasmocitário exuberante.

(aumento de 100x)

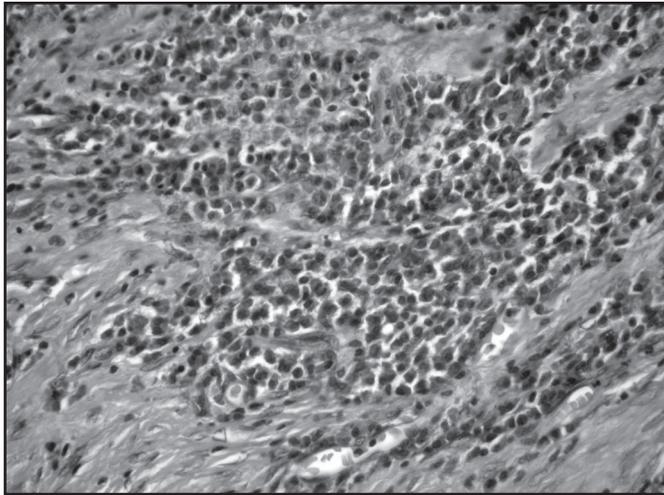


Figura 2 – Ampliação do exame histopatológico de região laringotraqueal evidenciando células inflamatórias plasmocitárias. (aumento de 400x)

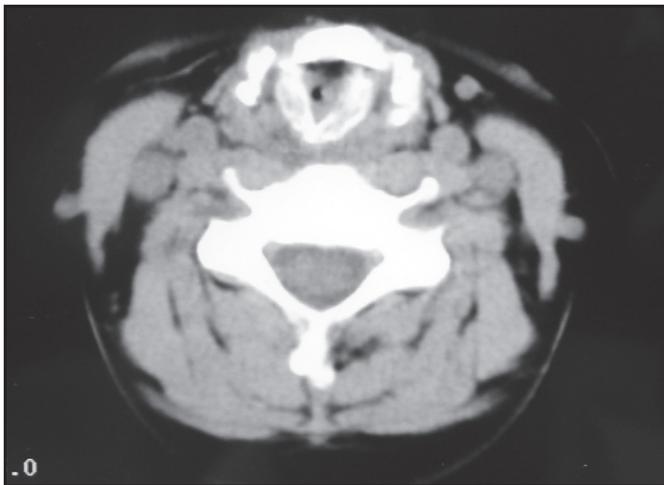


Figura 3 – Ressonância nuclear magnética, em corte axial, evidenciando intensa estenose laringotraqueal.



Figura 4 – Ressonância nuclear magnética, em corte sagital, evidenciando intensa estenose laringotraqueal.

## DISCUSSÃO

As estenoses das vias aéreas podem ser divididas entre causas congênitas e adquiridas, podendo ser focais ou difusas, dependendo do acometimento de tal órgão. Há ainda causas associadas e causas idiopáticas<sup>13,14</sup>. A manifestação clínica mais evidente decorre do estridor e da dispneia<sup>13</sup>.

Das causas difusas temos: sarcoidose, tuberculose, histiocitose, granulomatose de Wegener, policondrite recidivante, amiloidose, colite ulcerativa associada com traqueobronquite<sup>13,14</sup>. Trauma cervical, cânula de traqueostomia, intubação orotraqueal prolongada são algumas das causas focais<sup>13,14</sup>.

Para a otorrinolaringologia a relevância da doença envolve as manifestações nas cartilagens auriculares, nasais, traqueobrônquica e ainda no aparelho auditivo, com manifestações auditivas e vestibulares, como causa provável uma disfunção vascular e/ou otite média grave secundária à condrite da tuba auditiva<sup>2-4,6</sup>.

A região laringotraqueal é uma estrutura de extrema importância na manutenção da via aérea e processos nesse local causam profundas repercussões clínicas. Um processo inflamatório reumatológico pode ser causa de intensa estenose traqueal, assim como trauma<sup>13,14</sup>.

Há a descrição de auto-reatividades contra a matrilina-1, que é uma proteína da cartilagem presente apenas nas cartilagens nasal, auricular, costochondral e laringo-traqueo-brônquica, da medula óssea, rim e vasos sanguíneos<sup>8</sup>.

O envolvimento da cartilagem traqueobrônquica é o de maior importância, junto com as manifestações cardiocirculatórias<sup>10,15,16</sup> e pode ocorrer em até 50% dos casos, ao longo de toda a doença, tendo diversas manifestações como rouquidão, dispneia, edema seguido de estenose e quadros respiratórios infecciosos<sup>4,5,15</sup>.

O exame anatomopatológico pode auxiliar no diagnóstico de casos com manifestações atípicas, porém o laudo definitivo somente deve ser feito em conjunto com dados clínicos e laboratoriais. Depósitos de inúmeros complexos e de complemento na cartilagem seriam comprobatórios.

A PR tem evolução imprevisível, tendo uma taxa de sobrevivência em 10 anos de aproximadamente de 55%, sendo infecções, vasculites sistêmicas e obstrução de vias respiratórias as principais causas relacionadas ao óbito<sup>10,15,16</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD. Relapsing polychondritis. *N Engl J Med* 1960;263: 51-8.
2. Dolan DL, Lemmon GB Jr, Teitelbaum SL. Relapsing polychondritis. Analytical literature review and studies on pathogenesis. *Am J Med* 1966;41(2):285-99.
3. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1976;55(3):193-215.
4. Rubinow DR, Kellner CH, Rubinow CM. Case 51-1982: relapsing polychondritis. *N Engl J Med* 1983;308(19):1165-6.
5. Duarte IAZ, Proença NG, Müller H, et al. Policondrite recidivante. *Clínica Dermatológica da Santa Casa de São Paulo. An Bras Dermatol* 1989;64(1):39-42.
6. Schumacher RJ. Policondrite recidivante. In: Cecil Tratado de Medicina Interna, 20ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara e Koogan; 1997. pg. 1677.

7. Maimon N, Marras T, Hwang D, et al. A 46-year-old female with dyspnoea, stridor and chronic cough. *Eur Respir J* 2006;28(3):666-9.
8. Sarper A, Aytan A, Eser I, et al. Tracheal stenosis after tracheostomy or intubation: review with special regard to cause and management. *Tex Heart Inst J* 2005;32(2):154-8.
9. Marchiori E, Pozes AS, Souza AS Jr, et al. Diffuse abnormalities of the trachea: computed tomography findings. *J Bras Pneumol* 2008;34(1):47-54.
10. Stabler T, Piette JC, Chevalier X, et al. Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/macrophage activation. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3663-7.
11. Alsalameh S, Mollenhauer J, Scheuplein F, et al. Preferential cellular and humoral immune reactivities to native and denatured collagen types IX and XI in a patient with fatal relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 1993;20(8):1419-24.
12. Buckner JH, Van Landeghen M, Kwok WW, et al. Identification of type II collagen peptide 261-273-specific T cell clones in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(1):238-44.
13. Hansson AS, Holmdahl R. Cartilage-specific autoimmunity in animal models and clinical aspects in patients — focus on relapsing polychondritis. *Arthritis Res* 2002;4(5):296-301.
14. Yanagi T, Matsumura T, Kamekura R, et al. Relapsing polychondritis and malignant lymphoma: is polychondritis paraneoplastic? *Arch Dermatol* 2007;143(1):89-90.
15. Rozin AP, Gez E, Bergman R. Recurrent auricular chondritis and cartilage repair. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):783-4.
16. Pinto P, Brito I, Brito J, et al. Six clinical cases of relapsing polychondritis: a review. *Acta Med Port* 2006;19(3):213-6.
17. Del Rosso A, Petix NR, Pratesi M, et al. Cardiovascular involvement in relapsing polychondritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26(6):840-4.
18. Michet CJ. Vasculitis and relapsing polychondritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16(2):441-4.
19. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis—report of ten cases. *Laryngoscope* 1979;89(6 Pt 1):929-46.
20. Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, et al. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986;104(1):74-8.
21. Asadi AK. Relapsing polychondritis. *Dermatol Online J* 2003;9(4):3.
22. Kaye RL, Sones DA. Relapsing polychondritis. Clinical and pathologic features in fourteen cases. *Ann Intern Med* 1964;60:653-64.
23. Buckner JH, Wu JJ, Reife RA, et al. Autoreactivity against matrilin-1 in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(4):939-43.
24. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 51-1982. Chondritis of the left ear, orbital swelling and respiratory stridor. *N Engl J Med* 1982;307(26):1631-9.
25. Pierard GE, Henrijean A, Foidart JM, et al. Actinic granulomas and relapsing polychondritis. *Acta Derm Venereol* 1982;62(6):531-3.

# Úlceras gastroduodenais como manifestação clínica de histoplasmose disseminada em paciente com vírus da imunodeficiência humana positivo. Relato de caso\*

*Progressive disseminated histoplasmosis presenting as gastroduodenal ulcers in a human immunodeficiency virus patient. Case report*

João Luiz Marin Casagrande<sup>1</sup>, Denise Viuniski Nova Cruz<sup>2</sup>, Diogo Spengler Machado<sup>3</sup>, Maria Fernanda Ozorio Almeida<sup>3</sup>, Daniel Cury Ogata<sup>4</sup>

\*Recebido do Departamento de Clínica Médica do Hospital e Maternidade Marieta Konder Bornhausen. Itajaí, SC.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A histoplasmose é uma doença fúngica causada pelo *Histoplasma capsulatum*. É rara em imunocompetentes; no entanto, em pacientes imunossuprimidos, a infecção ocorre de forma disseminada e grave, podendo acometer vários órgãos, incluindo o trato gastrointestinal. O objetivo deste estudo foi relatar o caso de uma apresentação incomum de infecção pelo *H. capsulatum*, alertando os clínicos quanto à inclusão da histoplasmose no diagnóstico diferencial de úlceras gastrintestinais, principalmente no paciente imunocomprometido.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 45 anos, portador de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), com perda de peso, febre, sudorese noturna, adenomegalias cervicais e sangramento gastrointestinal. A radiografia de tórax mostrou infiltrado intersticial bilateral difuso, e a tomografia computadorizada (TC) de abdômen mostrou hepatomegalia e adenomegalias intra-abdominais. Na endoscopia digestiva alta foram encontradas úlceras no estômago e duodeno. O exame anatomopatológico das lesões foi compatível com histoplasmose do trato gastrointestinal.

**CONCLUSÃO:** É de extrema importância o diagnóstico diferencial de úlceras gastrintestinais, principalmente em pacientes

imunossuprimidos, uma vez que diversas doenças que assim se manifestam se não tratadas adequadamente, têm evolução fatal.

**Descritores:** Histoplasmose, Histoplasmose disseminada, Histoplasmose gastrointestinal, Síndrome da imunodeficiência adquirida.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Histoplasmosis is a fungal disease caused by *Histoplasma capsulatum*. It rarely occurs in immunocompetent individuals; however, in immunocompromised patients, the infection is usually severe and disseminated. Many organs can be affected, including the gastrointestinal tract. The objective of this study is to report an uncommon presentation of histoplasmosis, showing that the differential diagnosis of gastrointestinal ulcers is of great importance, particularly in the immunocompromised patient.

**CASE REPORT:** Male patient, 45-year-old, immunodeficiency virus human-positive, was admitted to the hospital presenting with weight loss, night sweats, fever, cervical adenomegalies and gastrointestinal bleeding. Chest radiography showed diffuse interstitial pulmonary infiltrates bilaterally; computerized tomography of the abdomen showed hepatomegaly and intraabdominal adenomegalies. Upper gastrointestinal endoscopy revealed gastric and duodenal ulcers. The pathologic examination of the ulcers was consistent with gastrointestinal histoplasmosis.

**CONCLUSION:** Reassures the need for the differential diagnosis of gastrointestinal ulcers, particularly in immunosuppressed patients, since many diseases that present this way, have fatal outcome if not treated properly.

**Keywords:** Acquired immunodeficiency syndrome, Disseminated histoplasmosis, Gastrointestinal histoplasmosis, Histoplasmosis.

## INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma micose sistêmica causada pelo *Histoplasma capsulatum*<sup>1</sup>, um fungo dimórfico que infecta os indivíduos geralmente através do trato respiratório<sup>2</sup>. É a mais comum micose endêmica a causar infecção no ser humano<sup>3</sup>. Apesar de a maioria das infecções serem esporádicas<sup>3</sup>, existem relatos da ocorrência de surtos da doença<sup>4</sup>, sendo endêmica no sul do Brasil<sup>1</sup>, bem como em outros locais da América, Ásia, Índia e África<sup>5</sup>.

As manifestações clínicas da doença dependem do estado imuno-

1. Graduando do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí. Itajaí, SC, Brasil

2. Médica do Serviço de Clínica Médica do Hospital e Maternidade Marieta Konder Bornhausen. Itajaí, SC, Brasil

3. Médico Residente de Clínica Médica do Hospital e Maternidade Marieta Konder Bornhausen. Itajaí, SC, Brasil

4. Médico Patologista do Laboratório Patologia Humana Diagnóstica. Balneário Camboriú, SC, Brasil

Apresentado em 19 de outubro de 2010

Aceito para publicação em 17 de março de 2011

Endereço para correspondência:

João Luiz Marin Casagrande

Av. Nereu Ramos, 2861 – Bairro Meia Praia

88220-000 Itapema, SC.

Fone: 55 (47) 9958-6724

E-mail: jlmarinc@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

lógico e anatomia do hospedeiro, bem como da concentração de propágulos inalados<sup>6</sup>. Na maioria dos pacientes, a infecção não está associada com nenhum sintoma, ou causa apenas sintomas pulmonares leves; entretanto, os indivíduos imunossuprimidos estão sob alto risco de desenvolver histoplasmose disseminada grave<sup>3</sup>. Dentre estes, incluem-se os transplantados, pacientes em extremos de idade ou em tratamento com imunobiológicos, diabéticos, portadores de neoplasias e do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Predomina neste último grupo a ocorrência da histoplasmose disseminada, condição incluída na definição de caso de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) desde 1987<sup>7</sup>. Em 95% dos casos envolvendo pacientes com HIV a histoplasmose se manifesta sob a forma disseminada, ocorrendo geralmente quando a contagem de CD4 está abaixo de 100 células/ $\mu$ L<sup>7</sup>.

As principais manifestações da histoplasmose disseminada são febre, sudorese noturna, anorexia, perda de peso e astenia, sintomas respiratórios (tosse e dispneia), hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia e pancitopenia. Outras manifestações menos comuns incluem endocardite, meningite, insuficiência adrenal, úlceras orofaríngeas e sangramento gastrointestinal por úlceras mucosas<sup>8</sup>.

O envolvimento do trato gastrointestinal na histoplasmose é bastante comum, sendo possível identificar o fungo no TGI de 70% a 90% dos pacientes com histoplasmose disseminada em estudos pós-morte<sup>6</sup>. No entanto, doença gastrointestinal devido ao *H. capsulatum* é raramente reconhecida em vida, provavelmente causando sintomas clínicos em apenas 3% a 12% dos pacientes<sup>6</sup>.

Há poucos casos de histoplasmose disseminada acometendo o trato gastrointestinal descritos na literatura brasileira. Em uma série de 18 casos de histoplasmose em pacientes imunodeprimidos de Uberlândia (MG), quatro apresentaram acometimento gastrointestinal, sendo três com quadro de dor abdominal, diarreia e enterorragia e outro com ulceração esofágica<sup>9</sup>. Há também o relato de uma paciente com SIDA e histoplasmose gastrointestinal complicada por perfuração de intestino delgado<sup>10</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de histoplasmose gastrointestinal, se apresentando como úlceras gástricas e duodenais, complicada por hemorragia digestiva, levando ao diagnóstico da infecção pelo HIV e à definição de caso de SIDA.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 51 anos, natural e procedente de Itajaí-SC, aposentado (ex-vigia de rua), deu entrada no hospital com quadro de epigastralgia pós-prandial, atípica, de forte intensidade havia três meses, com piora há 30 dias, associado a náuseas e vômitos. No mesmo período passou a apresentar episódios de melena. Negava disfagia, odinofagia, pirose, regurgitação, hematêmese, diarreia, enterorragia e icterícia. Com sudorese noturna, emagrecimento de cerca de 20 kg (de 97 kg para 77 Kg) nos últimos três meses. Referia tosse seca associada há 30 dias, negava dispneia, dor torácica, hemoptise e sibilância. Negava contato com indivíduos com tuberculose.

Admitido na enfermaria com estado geral bastante comprometido, hipocorado (++/4+), com frequência respiratória de 20 ipm e frequência cardíaca de 100 bpm, pressão arterial de 100 x 70 mmHg. Apresentava linfadenomegalias cervicais e inguinais bilaterais, indolores, de consistência fibroelástica e móveis. O exame

do precórdio e dos campos pleuropulmonares estavam normais. Abdômen plano, flácido com ruídos presentes e com dor à palpação da região epigástrica, sem sinais de irritação peritoneal. O fígado era palpável a 8 cm do rebordo costal direito, sem esplenomegalia. Não havia lesões cutâneo-mucosas evidentes à inspeção. Os exames iniciais mostraram anemia (hemoglobina de 9 mg/dL e hematócrito de 25,80%) e linfopenia (diferencial de 9% - total de 680/mm<sup>3</sup>). A radiografia de tórax mostrava infiltrado pulmonar intersticial bilateral difuso, e a radiografia de abdômen não apresentava alterações.

Demais exames mostraram VDRL e FTA-Abs IgM não reagente e FTA-Abs IgG reagente; sorologia anti-HIV positiva pelo método de ELISA; pesquisa de BAAR no escarro negativa, VHS (50 mm) e LDH (993 UI) elevados e alterações discretas nas transaminases (TGO 51 UI e TGP 58 UI). Durante a investigação, a ultrasonografia de abdômen total mostrou hepatomegalia e heterogeneidade do parênquima hepático e baço normal. Foram realizados ainda exames de tomografia computadorizada (TC) de crânio (sem anormalidades), a TC de tórax que evidenciou padrão em vidro fosco do parênquima pulmonar e derrame pleural à direita (Figura 1) e TC de abdômen, que mostrou a presença de adenomegalias abdominais difusas (Figura 2). O exame de endoscopia digestiva alta demonstrou lesões ulceradas no estômago e no duodeno. O exame histopatológico das lesões evidenciou infiltrado inflamatório mono e polimorfonuclear, incluindo alguns macrófagos xantomatosos, que continham em seus citoplasmas pequenas estruturas ovoides, com dupla camada, que eram realçados pelos métodos PAS com digestão e Grocott, compatíveis com *Histoplasma capsulatum* (Figura 3). O diagnóstico final foi de histoplasmose disseminada.

Foi iniciado o tratamento com anfotericina B, por via venosa (EV) e itraconazol, por via oral (VO). Necessitou de transfusão de 4 unidades de concentrado de hemácias. Evoluiu com nefrotoxicidade à anfotericina B ao longo da internação, necessitando de interrupção do fármaco, sendo mantido apenas itraconazol (VO). Após a normalização da função renal, a anfotericina B foi novamente instituída.

O paciente desconhecia o fato de ser portador do HIV, tendo sido iniciada a terapia anti-retroviral durante a internação. O paciente recebeu dose total de 2 g de anfotericina B associado à itraconazol

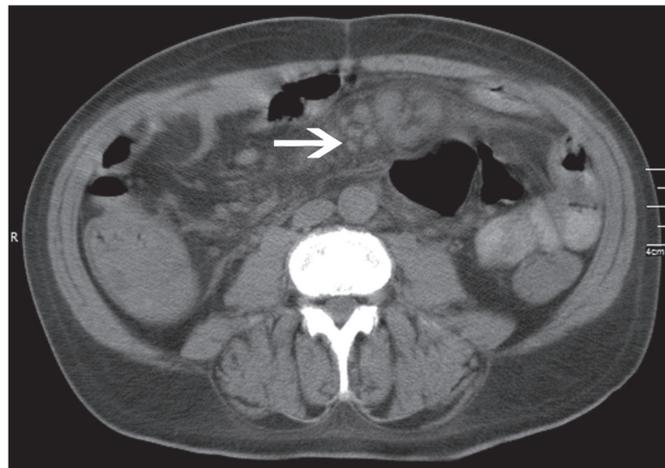


Figura 1 – Tomografia computadorizada de abdômen apresentando adenomegalias mesentéricas (seta).

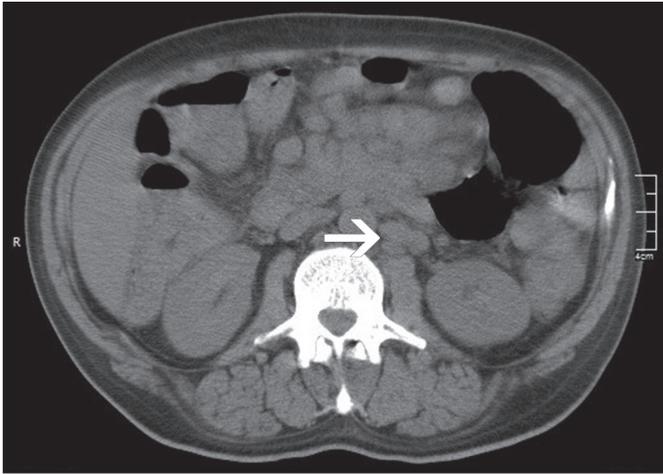


Figura 2 – Tomografia computadorizada de abdômen apresentando adenomegalias retroperitoneais (seta).

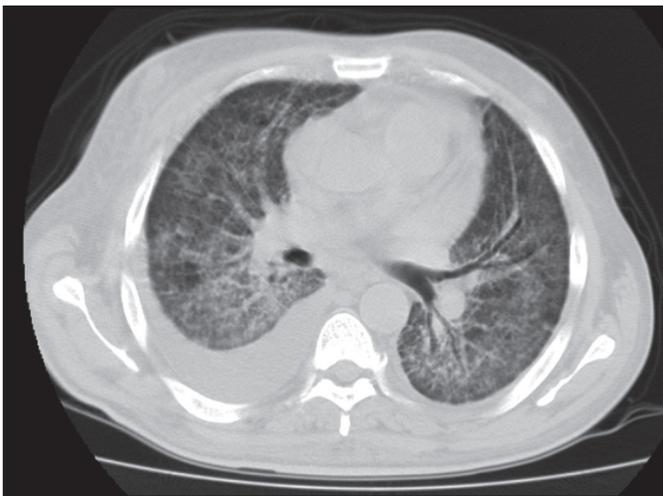


Figura 3 – Tomografia computadorizada de tórax com infiltrado pulmonar intersticial bilateral e derrame pleural.

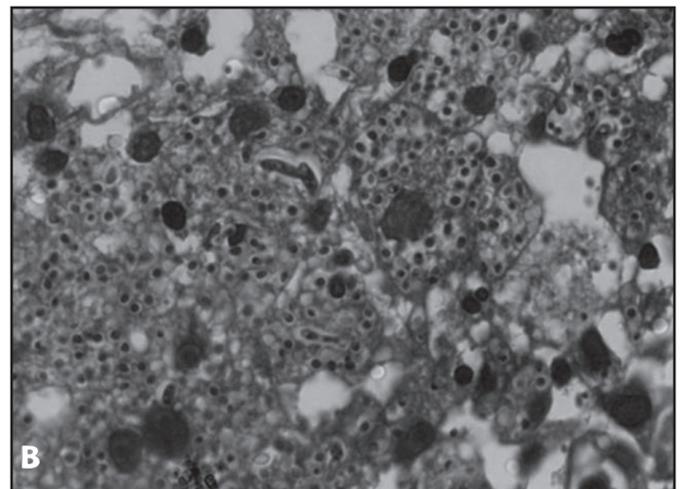
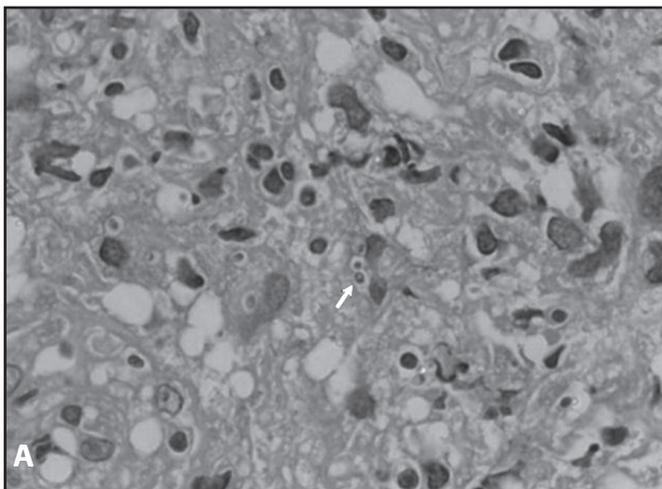


Figura 4 – Aspecto histopatológico das úlceras.

A: Infiltrado inflamatório linfo-histiocitário, contendo pequenos esporos intracelulares ovoides, com área semelhante a um pequeno "botão" em um dos polos (seta). B: Realce das estruturas pelo ácido periódico de Schiff (PAS) com digestão.

com melhora do quadro. Recebeu alta hospitalar com itraconazol (VO), sendo encaminhado ao ambulatório de Infectologia para acompanhamento. Seis meses após a alta o paciente encontrava-se assintomático, em uso regular da terapia anti-retroviral.

## DISCUSSÃO

O *Histoplasma capsulatum* é um fungo dimórfico descrito pela primeira vez em 1906, por Samuel Darling<sup>6</sup>, encontrado em diversas regiões da África, Ásia e das Américas e bastante comum em solos que contêm fezes de morcegos e aves<sup>3</sup>. Sabe-se que a presença das fezes destes animais no solo aumenta o crescimento do fungo, acelerando a sua esporulação<sup>8</sup>. É uma micose sistêmica endêmica no sul do país, principalmente no Rio Grande do Sul<sup>1</sup>. Em Santa Catarina foi relatado recentemente uma microepidemia de histoplasmose pulmonar aguda na cidade de Blumenau, demonstrando a endemicidade e a presença do fungo no estado<sup>4</sup>. O paciente em questão relatava contato direto com pássaros em sua casa, negando, no entanto, contato com fezes de morcego, entrada em cavernas recente ou mesmo em prédios antigos ou demolições.

Está bem estabelecida a relação de doença disseminada com o grau de imunossupressão do indivíduo<sup>11,12</sup>. Esta forma de apresentação, aliás, era relativamente rara antes do surgimento da SIDA, predominando em pacientes oncológicos ou em extremos de idade<sup>1</sup>. No entanto, com a epidemia e a crescente distribuição deste vírus, tornou-se comum entre os portadores de HIV<sup>11,12</sup>. Neste caso, a doença foi definidora de SIDA.

Em grande parte dos pacientes HIV positivos diagnosticados com histoplasmose disseminada, ocorre acometimento cutâneo<sup>3</sup>, o que não foi observado no presente caso. Ainda, sangramento persistente e importante é pouco relatado nos casos de histoplasmose disseminada, ainda que em estudos pós-morte, cerca de 90% dos pacientes apresentam algum acometimento do trato gastrointestinal pelo *H. capsulatum*, sendo que apenas 10% apresentam manifestações clínicas<sup>6</sup>.

Estudo<sup>2</sup> refere que o acometimento gástrico foi relatado em apenas 1,9% dos pacientes, e o acometimento jejunal, em 9,6%<sup>2</sup>.

Neste mesmo estudo, os achados endoscópicos no acometimento do estômago incluíam eritema antral, ulcerações, pregas gástricas hipertrofiadas ou uma massa que mimetiza o carcinoma<sup>2</sup>.

Cerca de 30% a 50% dos pacientes com histoplasmose gastrintestinal disseminada relata história de dor abdominal, febre, perda de peso ou diarreia<sup>6</sup>. Em uma casuística, estes sintomas são descritos em 2/3 dos casos, e 1/3 apresentou sangramento gastrointestinal como manifestação inicial<sup>2</sup>. Hepatomegalia e/ou esplenomegalia estão presentes em cerca de 50% dos pacientes, e cerca de 2/3 dos indivíduos apresentam linfadenomegalia abdominal<sup>3,6</sup>, como no presente caso. A doença intestinal pode se manifestar através de ulcerações, sangramentos e perfuração com peritonite<sup>3</sup>. Achados como massas e obstruções também podem ocorrer e estes achados serem incorretamente atribuídos a outras condições, como apendicite, neoplasias ou manifestações da doença inflamatória intestinal, levando a tratamentos inapropriados, incluindo o uso de imunossupressores, que poderia ser seria fatal<sup>6</sup>.

Neste caso, o sangramento gastrointestinal persistia em forma de melena e enterorragia, sem melhora com a instituição do tratamento clínico com a anfotericina B, exigindo constantes transfusões de concentrados de hemácias e inclusive a transferência do paciente para a unidade de terapia intensiva para estabilização do estado hemodinâmico.

Este caso reafirma a importância de considerar a histoplasmose e outras micoses sistêmicas no diagnóstico diferencial de ulcerações do trato gastrointestinal e de hemorragia digestiva, com particular atenção nos indivíduos imunossuprimidos, permitindo o diagnóstico precoce da infecção, uma vez que é doença com evolução fatal em determinados casos.

## REFERÊNCIAS

1. Unis G, Oliveira FM, Severo LC. Histoplasmose disseminada no Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37(6):463-8.
2. Assi M, McKinsey DS, Driks MR, et al. Gastrointestinal histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of 18 cases and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55(3):195-201.
3. Kauffman CA. Histoplasmosis. *Clin Chest Med* 2009;30(2):217-25.
4. Oliveira FM, Unis G, Severo LC. Microepidemia de histoplasmose em Blumenau, Santa Catarina. *J Bras Pneumol* 2006;32(4):375-8.
5. Wheat J. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol* 2003;11(10):488-94.
6. Kahi CJ, Wheat LJ, Allen SD, et al. Gastrointestinal histoplasmosis. *Am J Gastroenterol* 2005;100(1):220-31.
7. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis* 2005;40(8):1199-202.
8. Doughan A. Disseminated histoplasmosis: case report and brief review. *Travel Med Infect Dis* 2006;4(6):332-5.
9. Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MTA, et al. Histoplasmose em pacientes imunodeprimidos: estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997;30(2):119-24.
10. Moraes LAR, Rodrigues JMS, Ishak G, et al. Histoplasmose como causa de perfuração intestinal em paciente com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *Rev Col Bras Cir* 1998;25(3):209-10.
11. Suh KN, Anekthananon T, Mariuz PR. Gastrointestinal histoplasmosis in patients with AIDS: case report and review. *Clin Infect Dis* 2001;32:483-91.
12. Daher EF, Silva GB Jr, Barros FA, et al. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. *Trop Med Int Health* 2007;12(9): 1108-15.

# Mieloma múltiplo. Relato de caso\*

## Multiple myeloma. Case report

Meire Soares de Ataíde<sup>1</sup>, Rafael Bedolo<sup>2</sup>, Evelyne Gabriela Schmaltz Chaves Marques<sup>3</sup>, Claudio Jacinto Martins<sup>4</sup>, Guilherme Pardi<sup>5</sup>, Monica Magalhães Costa Zini<sup>6</sup>

\*Recebido do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A busca da etiologia das doenças deve ser sempre baseada nos preceitos de valorização dos sinais e sintomas clínicos e evidencia a importância do exercício clínico. O objetivo foi apresentar um caso clínico de difícil elucidação diagnóstica na prática médica e alertar os médicos que, às vezes, mesmo diante de exames laboratoriais negativos ou inconclusivos, as alterações clínicas devem ser exaustivamente pesquisadas.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 76 anos, admitido no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro com diagnóstico de infecção do trato urinário e choque séptico. O exame físico revelava palidez e úlceras de pressão. Apresentava paraplegia desde uma queda ao solo, há 18 meses, com perda ponderal de 10 kg no período. Durante sua internação, vários sinais e sintomas não específicos foram observados e não haviam sido valorizados no momento inicial de sua internação. O estudo radiográfico da coluna vertebral evidenciou fraturas patológicas ao nível de T11. Tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética da coluna vertebral

evidenciaram lesões osteolíticas e massa paravertebral com compressão medular. Pesquisa de proteína de Bence Jones foi negativa na urina. Biópsia percutânea da massa guiada por TC confirmou o diagnóstico de mieloma múltiplo.

**CONCLUSÃO:** Os casos de mieloma múltiplo são, em geral, de difícil elucidação. No caso em questão, além desse agravante, havia outras doenças associadas que norteavam o raciocínio clínico para outros caminhos. O estudo mostrou a importância da valorização do raciocínio clínico, da análise cuidadosa dos sinais e sintomas do paciente e da busca da etiologia das doenças na solução do caso e, assim, promover a estabilização das lesões e a cura de muitos pacientes.

**Descritores:** Choque séptico, Doença neoplásica, Mieloma múltiplo.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The search for the etiology of diseases should always be based on the precepts of recovery signs and symptoms and highlights the importance of clinical practice. The purpose of this present a case of difficult diagnostic investigation in medical practice and alert doctors that sometimes, even before laboratory tests are negative or inconclusive, the clinical changes should be thoroughly researched.

**CASE REPORT:** Here we describe a 76 year old man admitted to Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro with urinary tract infection and septic shock. Physical examination revealed paleness and pressure ulcers. He was paraplegic since he had a nasty fall, eighteen months ago, losing 10 kg in this period. During his stay in hospital, various non-specific signs and symptoms were observed and had not been valorized in the onset of his hospitalization. Thus he was submitted to laboratory and radiology research. The vertebral column radiographic examination showed pathologic fractures in thoracic spine (T11). The spine computed tomography (CT) and magnetic resonance image revealed osteolytic lesions and a paravertebral mass with spinal cord compression. The urinary Bence Jones protein test was negative. The CT guided percutaneous biopsy of the mass confirmed the diagnosis of multiple myeloma.

**CONCLUSION:** The cases of multiple myeloma are generally difficult to elucidate. In this case, besides this aggravation, there were other diseases that guided clinical reasoning to other paths. Through this report, the authors demonstrate the importance of clinical reasoning enhancement, patient signs and symptoms careful analysis and the search for diseases etiology in solving the case and thus promote the injury stabilization and the healing of many patients.

**Keywords:** Malignant neoplasia, Multiple myeloma, Septic shock.

1. Médica Especialista em Clínica Médica e Dermatologia e Docente do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro; Preceptora do Internato e da Residência de Clínica Médica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba, MG, Brasil

2. Residente (2º Ano) do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba, MG, Brasil

3. Residente (1º Ano) do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba, MG, Brasil

4. Médico Especialista em Clínica Médica e Docente do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro; Preceptor do Internato e da Residência de Clínica Médica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba, MG, Brasil.

5. Médico Especialista em Geriatria, Docente do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro; Preceptor do Internato e da Residência de Clínica Médica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba, MG, Brasil

6. Doutora em Imunologia pela Universidade de São Paulo; Docente do Departamento de Imunologia do Centro Universitário Barão de Mauá. Ribeirão Preto, SP, Brasil

Apresentado em 08 de setembro de 2010

Aceito para publicação em 29 de abril de 2011

Endereço para correspondência:

Dra. Meire Soares de Ataíde

Rua Ceará, 670

38050-450 Uberaba, MG.

E-mail: meireataide@mednet.com.br

## INTRODUÇÃO

A população brasileira apresentou, nos últimos censos, um aumento da expectativa média de vida. Dessa forma, aliado a melhoria da qualidade de vida, observou-se também o aumento de determinadas doenças que são mais prevalentes na faixa etária mais elevada. Muitas dessas doenças, principalmente as relacionadas aos distúrbios imunológicos e hematológicos, apresentam-se como um desafio para os clínicos. O mieloma múltiplo é uma delas, pois, muitas vezes, desenvolve-se de forma silenciosa, pode se apresentar com exames laboratoriais inalterados e exige que o médico sempre se lembre da possibilidade desse diagnóstico na prática diária. Além disso, é uma doença que, frequentemente, tem a sua primeira manifestação como um achado clínico inespecífico que pode desviar a atenção dos investigadores, sem um quadro sindrômico característico. A lembrança desse diagnóstico usualmente está relacionada à exclusão de outras doenças. Portanto, é uma doença insidiosa e de difícil diagnóstico.

O objetivo deste estudo foi apresentar um caso clínico de difícil elucidação diagnóstica na prática médica e alertar os médicos que, frequentemente, mesmo diante de exames laboratoriais negativos ou inconclusivos, as alterações clínicas devem ser exaustivamente pesquisadas.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 76 anos, branco, divorciado, natural de Campo Florido (MG), procedente de Rio da Prata (MG), ex-trabalhador rural, atualmente aposentado, deu entrada no serviço de urgência da Universidade Federal do Triângulo Mineiro encaminhado de outro serviço devido a choque séptico decorrente de um quadro de infecção urinária grave, sendo internado na unidade de terapia intensiva. Além do quadro de choque, apresentava intensa palidez, roncocal à ausculta pulmonar, principalmente em base esquerda, inúmeras lesões ulceradas na região sacral, transtrocantérica bilateralmente, na região dos calcanhares e na face lateral das pernas, com presença de tecido necrótico, fétido e secreção purulenta. Apresentava edema nos membros inferiores com presença de sinal de cacifo e paraplegia com sensibilidade preservada nos membros inferiores. Informou que, há um ano e seis meses, apresentou paraplegia estabelecida de forma súbita e que estava relacionada à queda ao solo da própria altura, sem a presença de dor ou outros sintomas associados e que não procurou auxílio médico naquela ocasião, pois é um paciente institucionalizado. Desde então, permaneceu acamado e observou perda de peso de aproximadamente 10 kg. Além disso, foi tabagista durante 60 anos de uma média de 10 cigarros de palha por dia. Diante dessas informações clínicas, além da infecção urinária, outras avaliações foram solicitadas, a fim de se detectarem alterações em órgãos e sistemas que explicassem a perda de peso, a anemia e o estado geral do paciente. A tomografia de crânio apresentou lesões compatíveis com calcificação por neurocisticercose. O ecocardiograma mostrou um prolapso da valva mitral. À radiografia de coluna lombossacral observou-se achatamento de corpo vertebral ao nível da vértebra T1, sugestivo de fratura vertebral patológica e uma osteopenia difusa (Figura 1). O ultrassom demonstrou derrame pleural bilateral e grande quantidade de líquido na cavidade abdominal (Figura 2). Foi solicitada tomo-

grafia computadorizada (TC) de coluna vertebral que demonstrou lesões osteolíticas de limites mal definidos comprometendo corpos vertebrais, elementos de T11 e T12, lâmina direita de T11 e asa do íliaco à direita com acentuado aumento de partes moles adjacente às vértebras T11 e T12, inclusive no interior do canal medular, sugestivo de neoplasia (Figuras 3 e 4). Diante dessas evidências, iniciou-se a procura do foco de neoplasia para elucidação diagnóstica. Considerando idade, sexo, sinais e sintomas do paciente, foram avaliados próstata, pulmões, trato digestório, e iniciada a pesquisa de mieloma, tendo como evidência clínica a fratura vertebral. Os exames laboratoriais não apresentavam subsídios para outras investigações e a proteína de Bence Jones urinária resultou negativa. Os achados de líquidos na cavidade torácica e abdominal foram indicativos de exsudato, mas sem indícios de neoplasia. A eletroforese de proteínas foi solicitada e apresentou um pico na fração beta. O pico na fração gama foi desconsiderado devido a um erro durante a aplicação do soro. Diante desse quadro foi realizada ressonância nuclear magnética da coluna para melhor avaliação da lesão, evidenciando: massa paravertebral com envolvimento dos corpos vertebrais de T11 e T12 e seus elementos posteriores com estenose da medula torácica e alteração da intensidade de sinal neste nível e lesões nodulares na medula óssea dos corpos vertebrais lombares (Figura 5). A possibilidade de processo neoplásico primário com envolvimento secundário deveria ser considerada. Realizada biópsia com agulha grossa guiada por TC, e o material retirado



Figura 1 - Radiografia de coluna tóraco-lombar.

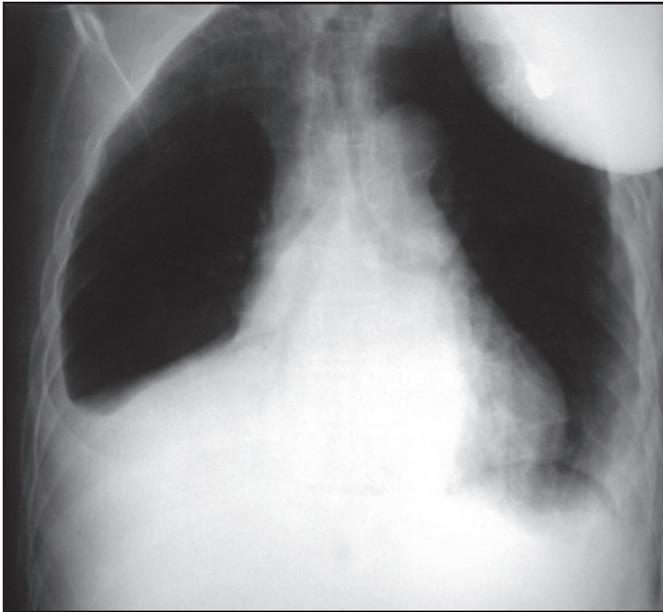


Figura 2 - Radiografia de tórax evidenciando derrame pleural moderado à direita.

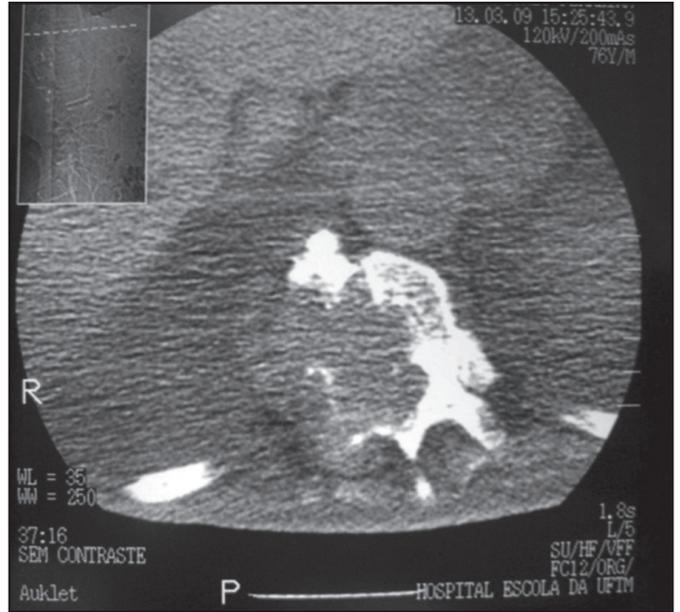


Figura 4 - Corte tomográfico evidenciando lesão expansiva com baixo coeficiente de atenuação invadindo corpo e pedículo vertebral.

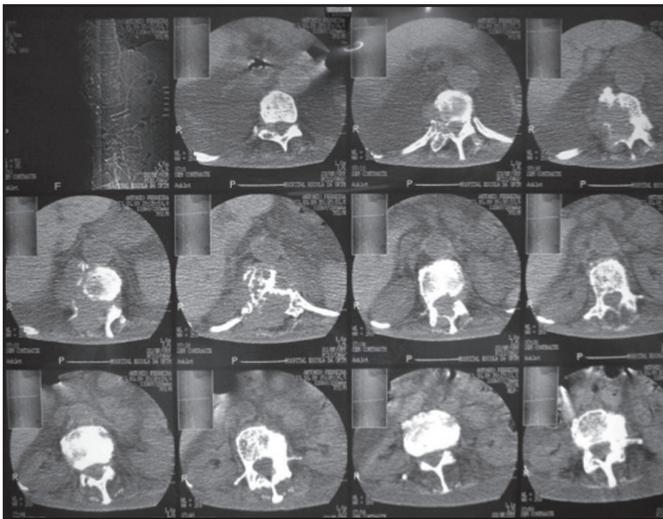


Figura 3 - Tomografia computadorizada de coluna torácica evidenciando lesões osteolíticas de limites mal definidos.

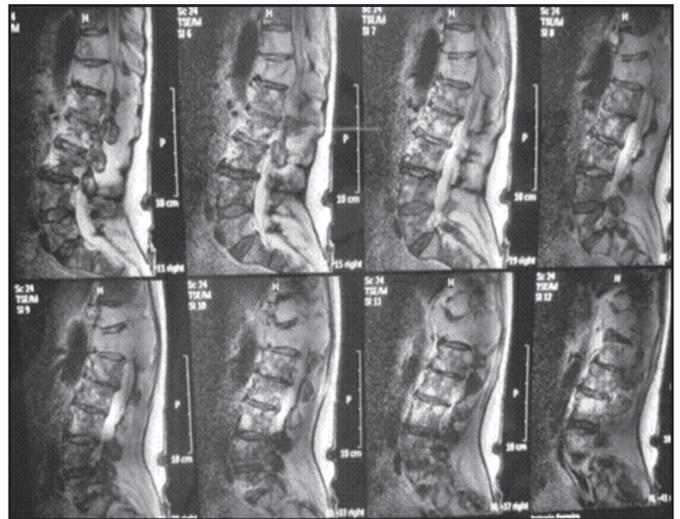


Figura 5 - Ressonância nuclear magnética mostrando massa paravertebral.

foi enviado para exame histopatológico, que evidenciou tratar-se de mieloma múltiplo. Foram solicitadas a quantificação de beta 2 microglobulina, dosagem de IgA, IgG e IgM séricas e a realização de mielograma do osso esternal que apresentou 11,5% de linfócitos típicos e 16,5% de plasmócitos predominantemente atípicos e displásicos caracterizando discrasia plasmocitária. A partir desses achados o paciente foi avaliado para iniciar o tratamento da doença específica aos cuidados da disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

## CONCLUSÃO

O mieloma múltiplo é uma doença que predomina em idosos, afeta as células plasmáticas que fazem parte da linhagem de defesa orgânica. As manifestações clínicas são mais evidentes quando

30% das células plasmáticas estão comprometidas pela doença<sup>1</sup>. As células plasmáticas secretam anticorpos que podem ser detectados no sangue dos pacientes e também observados no exame de urina, sendo conhecidos como proteínas de Bence Jones<sup>1-3</sup>. Por isso, frequentemente, a doença é descoberta numa avaliação clínica com aumento da concentração dessa substância nos exames de rotina<sup>1-3</sup>. No caso em questão, além do episódio que motivou a internação não estar relacionado à doença, havia também o fato de a lesão traumática em coluna vertebral, que poderia por si só explicar os sintomas do paciente, ser supervalorizada<sup>4</sup>. Assim, é importante que os médicos busquem as respostas de forma exaustiva, sempre priorizando o diagnóstico etiológico, pois muitas vezes, essa doença se apresenta de forma peculiar<sup>5-8</sup>. Apesar dos avanços da medicina, principalmente no campo de diagnóstico laboratorial e de imagem, a cada dia é mais evidenciada a

importância do raciocínio clínico na condução e elucidação dos casos<sup>9,10</sup>. O raciocínio somente pode ser exercido por aqueles que detêm o conhecimento, por isso é primordial que o profissional esteja bem preparado a fim de identificar as causas das doenças. Esse caso evidencia de forma patente essa situação, pois, apesar de todas as evidências de outras alterações clínicas, somente a persistência em determinar a causa da paraplegia pôde detectar a presença do mieloma. Portanto, alerta-se sobre a importância de se buscar uma etiologia para os sinais e sintomas clínicos, pois muitos deles podem indicar doenças cujo diagnóstico pode alterar o prognóstico do paciente e, dessa forma, curar e atenuar muitas doenças.

## REFERÊNCIAS

1. Silva ROP, Brandão KMA, Pinto VMP, et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2009;31(2):63-8.
2. Giuliani N, Rizzoli V. New acquisitions in the pathophysiology of multiple myeloma: role of the bone microenvironment. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008;30(Suppl 2):3-5.
3. Sezer O. Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2009;14(3):276-83.
4. Hungria VTM. Doença óssea em mieloma múltiplo. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(1):60-6.
5. Bhagat G, Naiyer AJ, Green PH. Regression of a localized gastric amyloid mass in a patient treated for multiple myeloma. *Gastrointest Endosc* 2009;69(4):950-1.
6. Pinho AR, Pinho EA, Alessandri EF, et al. Tumor orbitário como primeira manifestação clínica de mieloma múltiplo: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72(1):106-8.
7. Bogas M, Costa L, Araújo D. Hiperparatireoidismo primário coexistindo com mieloma múltiplo: associação e manifestações raras. *Acta Reumatol Port* 2008;33(1):98-105.
8. Vella FS, Mongelli M, Grande M, et al. Interessamento pericárdico como manifestazione iniziale di mieloma múltiplo. *Recenti Prog Méd* 1999;90(7-8):394-5.
9. Ogmundsdóttir HM, Einarsdóttir HK, Steingrimsdóttir H, et al. Familial predisposition to monoclonal gammopathy of Unknown significance, Waldenström's macroglobulinemia, and multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):27-9.
10. Lee JJ, Kang SY, Lee WI. The analysis of thrombopoietin and clinical parameters as a marker for disease progression in patients with multiple myeloma. *Korean J Lab Med* 2009;29(1):82-8.

# Síndrome metabólica. Relato de caso\*

## Metabolic syndrome. Case report

Daniela de Rezende Pinto<sup>1</sup>, Daniele Chaves Rocha<sup>1</sup>, Thiago José Guaiumi<sup>2</sup>, José Fernando Vilela Martin<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). São José do Rio Preto, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Cada vez mais prevalente, a síndrome metabólica é assunto frequente em ambulatorios, sendo comum a dificuldade do médico atendente em evitar a sua progressão, acometendo órgãos vitais. Desta forma, objetivou-se demonstrar a evolução desfavorável de um paciente, a despeito da terapêutica adequada.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 47 anos, portador de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM) e dislipidemia que desenvolveu complicações cardiovasculares decorrentes de um quadro de aterosclerose difusa. Inicialmente apresentou quadro de acidente vascular encefálico isquêmico cerebelar, sendo tratado clinicamente. Na evolução foram instituídos tratamentos adequados para obesidade, HAS, DM e dislipidemia. Posteriormente, apresentou quadro de infarto agudo do miocárdio sendo abordado cirurgicamente com revascularização do miocárdio.

**CONCLUSÃO:** O paciente apresentou um conjunto de fatores de risco cardiovascular enquadrando-se na chamada síndrome metabólica. Destaca-se a importância de diagnóstico precoce e tratamento adequado desta síndrome para se reduzir o risco de doença cardiovascular nesta população.

**Descritores:** Hipertensão arterial, Infarto agudo do miocárdio, Obesidade, Síndrome metabólica.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** More and more prevalent, the metabolic syndrome is frequent topic in outpatient clinics, and the common difficulty of the attending physician in

preventing the progression of the same, affecting vital organs. Thus, we aimed to demonstrate the unfavorable evolution in a patient, despite adequate therapy.

**CASE REPORT:** Male patient, 47-year old, with hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia that develops cardiovascular complications arising from a context of widespread atherosclerotic disease. Initially presented with cerebellar ischemic stroke, was clinically treated. In evolution were established treatments for obesity, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia. Later, presented acute coronary syndrome (acute myocardial infarction), which was treated surgically with coronary artery bypass grafting.

**CONCLUSION:** The patient presents a set of cardiovascular risk factors, matching the called metabolic syndrome. We stress the importance of early diagnosis and adequate treatment of this syndrome to reduce the risk of cardiovascular disease in this population.

**Keywords:** Acute myocardial infarction, Arterial hypertension, Metabolic syndrome, Obesity.

### INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular relacionado à deposição central de gordura e a resistência à insulina, sendo capaz de aumentar a mortalidade geral em 1,5 a 2 vezes<sup>1</sup>. A SM foi descrita pela primeira vez em 1923 e, após reformulações conceituais, é aceita atualmente como a associação de hipertensão arterial (HA), dislipidemia, intolerância à glicose e obesidade abdominal. Apesar de não fazerem parte de seus critérios diagnósticos, várias condições clínicas e fisiopatológicas estão frequentemente a ela associadas, tais como: síndrome de ovários policísticos, *acanthosis nigricans*, doença hepática gordurosa não alcoólica, microalbuminúria, estados pró-trombóticos, estados pró-inflamatórios, disfunção endotelial e hiperuricemia<sup>1</sup>.

Atualmente, são utilizadas três propostas de definição de SM. A partir de 1999 foi sugerida, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), uma definição baseada em dados clínicos e laboratoriais que pudessem ser medidos com relativa facilidade<sup>1,2</sup>. Em 2001, o *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP) propôs uma série de critérios semelhantes, porém mais simples de serem avaliados na prática clínica<sup>1</sup>; posteriormente, a *International Diabetes Federation* (IDF) preconizou a presença obrigatória de obesidade central para o seu diagnóstico<sup>1,3</sup>. Mais recentemente, representantes da IDF e da *American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI), definiram critérios de cintura abdominal específicos para diferentes etnias<sup>4</sup>. Os critérios estão descritos na tabela 1.

1. Médicas Residentes de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). São José do Rio Preto, SP, Brasil

2. Médico Residente de Cardiologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). São José do Rio Preto, SP, Brasil

3. Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). São José do Rio Preto, SP, Brasil

Apresentado em 14 de setembro de 2010

Aceito para publicação em 09 de setembro de 2011

Endereço para correspondência:  
Dr. José Fernando Vilela Martin  
Av. Anísio Haddad 7700 – Casa 129  
Village Santa Helena  
15093-000 São José do Rio Preto, SP.  
E-mail: vilelamartin@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Tabela 1 – Critérios da OMS, IDF e NCEP para diagnóstico de síndrome metabólica

	OMS	NCEP-ATP III***	IDF	IDF e AHA/NHLBI†
Obesidade	Relação cintura/quadril > 0,9 em homens e >0,85 em mulheres e/ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Cintura abdominal > 102 cm em homens e >88 cm em mulheres	Cintura abdominal > 94 cm em homens europeus, > 90 cm em homens asiáticos e >80 cm em mulheres****	Cintura abdominal variável com a população e país de origem
Glicose	Diabetes, intolerância glicídica ou resistência insulínica comprovada pelo <i>clamp</i> *	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes	≥ 100 mg/dL ou em tratamento de diabetes
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL**	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL ou tratamento para dislipidemia	≥ 150 mg/dL ou tratamento para dislipidemia
HDL-colesterol	< 35 mg/dL em homens < 39 mg/dL em mulheres	< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres	< 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento para dislipidemia	< 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento para dislipidemia
Pressão arterial	Pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg ou em tratamento	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou em tratamento	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou em tratamento
Outros	Excreção urinária de albumina ≥ 20 µg ou relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g			

\*Dois fatores e obrigatoriamente o componente assinalado; \*\* Tanto triglicerídeos elevados ou HDL baixo constituem apenas um fator pela OMS; \*\*\* Presença de três ou mais dos componentes citados; IDF: *International Diabetes Federation*; NCEP: *National Cholesterol Education Program*; \*\*\*\* Componente obrigatório; OMS: Organização Mundial da Saúde; † três dos cinco fatores citados; AHA/NHLBI: *American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute*.

A prevalência de SM nas diferentes populações é muito dependente dos critérios utilizados para sua definição e das características étnicas regionais<sup>1,3</sup>. Estudos realizados em diversas populações encontraram prevalências de 6% a 70,3%, dependendo do grupo étnico, sexo, comorbidades associadas, critérios diagnósticos utilizados, entre outros fatores<sup>5</sup>. A prevalência de SM na população em geral é de aproximadamente 24%, chegando a mais de 80% entre os pacientes com diabetes *mellitus* (DM) tipo 2<sup>6</sup>. Não há estudos sobre a prevalência da SM com dados representativos da população brasileira.

Independente de sua classificação, a SM constitui uma importante ameaça à saúde pública, visto que aumenta 5 a 10 vezes o risco de desenvolver DM e 2 a 3 vezes o risco para a doença cardiovascular (DCV)<sup>7</sup>. Fatores de risco para o desenvolvimento de DCV como obesidade, HA, metabolismo alterado da insulina e da glicose, dislipidemia, disfunção endotelial com liberação de fatores pró-inflamatórios e trombofílicos fazem parte da SM ou são fortemente associados à ela<sup>7</sup>.

A obesidade central, um dos fenótipos inerentes à SM, é importante causa da dislipidemia secundária, representada pela hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol e elevação da fração LDL-colesterol, o que pode favorecer a formação do processo aterogênico e, conseqüentemente, das manifestações cardiovasculares. A presença desses elementos se associa a um risco três vezes maior de infarto agudo do miocárdio<sup>8</sup>.

A HA, fator de risco independente para as DCV, apresenta importante associação com os demais elementos da SM. Uma das justificativas para a relação entre o excesso de peso e a elevação da pressão arterial seria a presença da resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, as quais promovem secundariamente a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina<sup>8</sup>.

A presença de DM com resistência à insulina e hiperglicemia, além do aumento dos níveis séricos de ácidos graxos livres, inibe a síntese do óxido nítrico, levando ao aumento das espécies

reativas de oxigênio, o que ocasiona maior estresse oxidativo. A redução da produção do óxido nítrico e o aumento dos elementos vasoconstritores (endotelina-1 e angiotensina II), associados ao incremento na liberação de citocinas inflamatórias e substâncias trombofílicas, induzem a disfunção endotelial no indivíduo diabético e, conseqüentemente, determinam maior risco de DCV<sup>8,9</sup>. Dos pacientes com diagnóstico de DM, aproximadamente 40% evoluem para doença aterosclerótica coronariana, 15% apresentam doença vascular periférica e 10% têm acidente vascular encefálico<sup>7</sup>.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 47 anos, branco, motorista, procedente de Neves Paulista, SP, iniciou acompanhamento ambulatorial em 2003, nove meses após ter apresentado quadro de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) cerebelar, ocasião na qual foram realizados os diagnósticos de HAS, DM tipo 2 e dislipidemia. Negava tabagismo e etilismo e referia possuir pai hipertenso e coronariopata, além de irmã hipertensa e mãe diabética. Na ocasião estava assintomático, com pressão arterial (PA) = 150 x 100 mmHg (média de 3 medidas), índice de massa corpórea (IMC) = 35 kg/m<sup>2</sup> e os seguintes parâmetros bioquímicos: colesterol total=258 mg/dL, HDL-colesterol = 32 mg/dL, LDL-colesterol = 163 mg/dL, triglicerídeos = 315 mg/dL, creatinina = 1,2 mg/dL, glicemia jejum = 204 mg/dL e hemoglobina glicada (HbA1c) = 7,2%.

Foi realizada orientação dietética, estimulada a prática de exercícios físicos e iniciado tratamento com propranolol (80 mg/dia), captopril (75 mg/dia), metformina (1 g/dia); atorvastatina (10 mg/dia) e aspirina (81 mg/dia). Após um ano de acompanhamento, a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) evidenciava média de PA nas 24 horas dentro da normalidade (Figura 1).

Ecocardiograma mostrava insuficiência tricúspide de grau discreto, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) grau I e fração de ejeção de VE de 70,7%. O exame de fundo de olho apresentava sinais de retinopatia diabética; ultrassom de carótidas não apresentava sinais de obstrução; *duplex* arterial de membros inferiores evidenciava artéria femoral comum, femoral superficial, origem da femoral profunda, poplítea e tibiais com espessamento parietal por aterosclerose discreta, mas com calibre e fluxo normais. Teste ergométrico evidenciava infradesnivelamento do segmento ST de 3,0 mm e extrasístole ventricular isolada, pareada e dois episódios de taquicardia ventricular não sustentada (Figura 2). Cineangiocoronariografia evidenciou obstrução importante da artéria descendente anterior (DA) - 80% no terço proximal, comprometendo a origem do segundo ramo diagonal, que apresentava obstrução de 70%. Também se observou obstrução moderada do tronco da coronária esquerda (60%) e obstrução discreta da artéria coronária direita (20%), com função sistólica global de VE preservada. O paciente evoluiu com episódio de dor precordial em aperto, sem irradiação,

com duração de cinco minutos, durante esforço físico uma semana após este exame. Apresentou troponina normal e alteração na curva de CKMB e, após estabilização do quadro clínico, foi submetido à revascularização do miocárdio (mamária para DA e tronco, safena em primeira diagonal e ramo marginal da artéria circunflexa). Obteve alta com atenolol (100 mg/dia), hidroclorotiazida (25 mg/dia), aspirina (100 mg/dia), sinvastatina (40 mg/dia), metformina (1,7 g/dia) e glicazida (30 mg/dia). Evoluiu com melhora dos níveis lipídicos e glicídicos, apresentando, em 2008, IMC = 31,8 kg/m<sup>2</sup>; colesterol total = 105 mg/dL, HDL-colesterol = 43 mg/dL, LDL-colesterol = 34 mg/dL, creatinina = 1,2 mg/dL; glicemia de jejum = 101 mg/dL e HbA1c = 6,5%.

## DISCUSSÃO

O paciente do presente caso era portador de fatores de risco para DCV, como idade, sexo, obesidade, dislipidemia (HDL-colesterol baixo e triglicerídios elevados), DM e HAS. Pode-se destacar o fato de que o paciente desconhecia ser portador de HAS, DM e dislipidemia até apresentar o primeiro evento de lesão em órgão-alvo (AVEi cerebelar), nove meses antes de iniciar o acompanhamento ambulatorial neste serviço. Chama-se a atenção para esta situação particular, tendo em vista que grande parcela de hipertensos e de diabéticos desconhece sua condição prévia ao evento cardiovascular, uma vez que são doenças que cursam com poucos sintomas ou são completamente assintomáticas.

O primeiro MAPA realizado após o início do tratamento mostrou níveis pressóricos dentro da normalidade (Figura 1). Outro dado importante a ser salientado é o fato do paciente já apresentar sinais de retinopatia diabética, o que revela a presença de alteração no metabolismo da glicose de longa data. Sabe-se que a glicemia, mesmo abaixo do nível que indica diabetes (fase de intolerância à glicose), é reconhecida como fator de risco independente para as DCV<sup>1</sup>. O paciente já apresentava diagnóstico de DM quando iniciou acompanhamento ambulatorial e controlou seus índices glicêmicos com adequação de dieta, prática de exercícios físicos e perda de peso, além de uso dos hipoglicemiantes orais metformina e glicazida. Outro aspecto interessante no presente no caso são os sinais indicativos de possível resistência insulínica, tais como obesidade e dislipidemia; portanto, de acordo com o conhecimento atual<sup>1</sup>, se resistência à insulina for diagnosticada previamente há indicação para uso de medicações sensibilizadoras para ação periférica da insulina, como a metformina, antes mesmo do diagnóstico de DM.

Já no início do acompanhamento, foi prescrita atorvastatina, uma vez que o paciente apresentava baixos níveis de HDL-colesterol e altos níveis de LDL-colesterol com evento isquêmico cerebral progressivo. Em pacientes diabéticos, com DCV estabelecida e presença de SM, preconiza-se atingir níveis de LDL-colesterol abaixo de 70 mg/dL<sup>1</sup>, meta atingida nesta situação.

O presente caso mostrou um paciente com cinco critérios de SM desde o início do acompanhamento: HDL-colesterol baixo, triglicerídeos elevados, cintura abdominal, DM e HAS. Estes distúrbios conferiram ao paciente alto risco de desenvol-

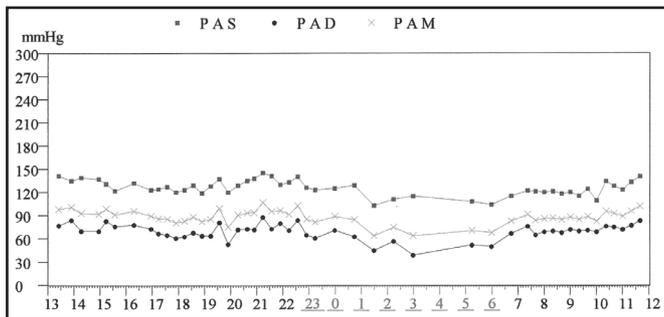


Gráfico 1 - Monitorização da pressão arterial após a introdução do tratamento para hipertensão arterial.

Observam-se médias de PA na vigília de 128 x 72 mmHg, no sono de 115 x 56 mmHg e nas 24 horas de 126 x 69 mmHg. A carga pressórica sistólica na vigília foi baixa (8%) e no sono foi limítrofe (33%).



Gráfico 2 - Teste ergométrico

Observam-se infradesnivelamento do segmento ST de 3,0 mm, transitório, em CM5 e extrasístole ventricular isolada pareada e dois episódios de taquicardia ventricular não sustentada.

ver DCV, levando-o a um processo de ateromatose difusa com comprometimento de diversos leitos vasculares, que se expressou na forma de AVEi cerebelar, retinopatia, alteração de *duplex* arterial de membros inferiores e por fim, infarto agudo do miocárdio.

Acredita-se que o principal objetivo para elaboração dos critérios para o diagnóstico de SM foi realmente chamar atenção dos médicos (principalmente aqueles que trabalham na rede pública de atenção primária e que têm o primeiro contato com este perfil de paciente) para as suas complicações geradas pela associação dos fatores que a definem, como HAS, obesidade, dislipidemia, hiperglicemia e DM propriamente dito<sup>10</sup>. Apesar da SM *per se* não ser melhor preditora de risco cardiovascular do que o escore de Framingham<sup>11</sup>, a presença da SM oferece uma visão diferente sobre o problema, sua evolução e, conseqüentemente, seu prognóstico desfavorável.

## CONCLUSÃO

No caso descrito, o paciente portador de SM já apresentava sinais de alterações microvasculares (retinopatia diabética) e macrovasculares (AVEi cerebelar) no início do acompanhamento ambulatorial, situação frequentemente observada na prática clínica diária. Apesar da abordagem inicial agressiva, com alterações do estilo de vida, perda de peso, adequação dietética e prática de exercícios físicos, aliada ao controle medicamentoso dos níveis glicêmicos, do perfil lipídico e dos níveis pressóricos; evoluiu com quadro de infarto do miocárdio com necessidade de revascularização miocárdica. Todos esses achados denotam um quadro de ateromatose difusa e destacam a importância de diagnóstico precoce, tratamento adequado e intensivo a fim de reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular nesses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq Bras Cardiol 2005;84(1):1-28.
2. OMS – Organização Mundial da Saúde. WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS/99.2 1999.p. 31-3.
3. Santos CE, Schrank Y, Kupfer R. Critical analysis of WHO, IDF and NCEP criteria for metabolic syndrome among patients with type 1 diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metabol 2009;53(9):1096-102.
4. 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.
5. Freitas ED, Haddad JP, Velásquez-Meléndez G. A multidimensional exploration of metabolic syndrome components. Cad Saude Publica 2009;25(5):1073-82.
6. Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL. Metabolic syndrome, insulin resistance and cardiovascular disease in type-1 diabetes mellitus. Arq Bras Cardiol 2010;94(1):134-9.
7. de Mello VD, Laaksonen DE. Dietary fibers: current trends and health benefits in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. Arq Bras Endocrinol Metabol 2009;53(5):509-18.
8. Rodrigues AS, Trindade EBSM. Mecanismos neuroendócrinos no desenvolvimento da síndrome metabólica. Rev Bras Nutr Clin 2006;21(4):320-5.
9. Mota JF, Medina WL, Moreto F, et al. Influência da adiposidade sobre o risco inflamatório em pacientes com glicemia de jejum alterada. Rev Nutr 2009;22(3):351-7.
10. Martin JFV. Alike the metabolic syndrome, hypertension is more than just increased blood pressure. Eur Heart J 2006;27(9):1123-9.
11. Sattar N, Forouhi NG. Metabolic syndrome criteria: ready for clinical prime time or work in progress? Eur Heart J 2005;26(13):1249-51.

# Infusão venosa acidental de clister glicerinado em adulto. Relato de caso\*

## *Accidental intravenous infusion of rectal glycerol preparation in an adult. Case report*

Eduardo Mello De Capitani<sup>1</sup>, Adriana Camargo Carvalho<sup>2</sup>, Camila Carbone Prado<sup>3</sup>, Luciane Cristina Rodrigues Fernandes<sup>2</sup>, Marcos Roberto Silva<sup>4</sup>, Marco Antonio Carvalho Filho<sup>5</sup>, Maíra Migliari Branco<sup>3</sup>, Fábio Bucarechi<sup>6</sup>

\*Recebido da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Relatar um caso clínico de erro de administração de solução de clister glicerinado por via venosa.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 56 anos, procurou hospital por queixa de dor abdominal e constipação há 5 dias. Possuía antecedente de hipertensão mal controlada sem outras alterações de exame físico. Foi prescrito clister glicerinado (500 mL a 12%) que, erroneamente, foi administrado por via venosa (T0). O erro quando detectado, foi comunicado ao Centro de Controle de Intoxicações de Campinas, que orientou iniciar investigação laboratorial, revelando inicialmente hematúria microscópica discreta, elevação de CK (401 U/L; VR= 26-189), e níveis aumentados de ureia (66 mg/dL; VR = 15-40) e creatinina (2,4 mg/dL; VR= 0,7-1,4). A dosagem de bilirrubina total encontrava-se elevada (1,8 mg/dL; VR até 1,2) às custas de BI = 1,7 mg/dL (VR = 0,1-0,8). Durante a evolução, o eritrograma mostrou discreta redução dos níveis de hemoglobina (Hb) (14,6

g/dL [T2] e 13,8 g/dL [T5:30]) e paciente apresentou leucocitose (18.200) sem desvio. Transferido ao hospital de referência no T15:30, onde os exames laboratoriais demonstravam dosagem sérica de bilirrubina total dentro do VR (0,75 mg/dL), Hb = 14 g/dL e CK mantinham-se elevadas (625 U/L). Durante toda a internação o paciente permaneceu assintomático.

**CONCLUSÃO:** Apesar da escassez de informações sobre o glicerol administrado por via venosa ter suscitado preocupação com relação a possíveis efeitos tóxicos, o desfecho favorável deste caso, em concordância com a literatura, sugeriu que a infusão de solução de clister glicerinado disponível comercialmente (12%), até a dose de 0,65 g/kg, não parece implicar em riscos elevados de efeitos adversos.

**Descritores:** Administração venosa, Enema, Glicerol, Glicerina, Iatrogenia,

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** To report a clinical case of iatrogenic administration of glycerol rectal preparation intravenously (IV).

**CASE REPORT:** Male patient, 56 years, searched for hospital complaining of abdominal pain and constipation for 5 days. He had a history of arterial hypertension poorly controlled. For the constipation, glycerin (500 mL to 12%) was prescribed, which mistakenly was given IV (T0). The error was reported to the Campinas Poison Control Center, which advised to monitor electrolyte and metabolic changes. Patient presented mild microscopic hematuria, elevated CK (401 U/L; RV = 26-189), and increased levels of urea (66 mg/dL; VR = 15-40) and creatinine (2.4 mg / dL, RV = 0.7-1.4). The level of total bilirubin was elevated (1.8 mg / dL, RV= up to 1.2) due to unconjugated =1.7 mg/dL (RV = 0.1-0.8). During evolution, showed slight reduction of Hb levels (14.6 g/dL [T2] and 13.8 g/dL [T5: 30]) and leukocytosis (18,200) (T5:30). Transferred to reference hospital at T15: 30, where tests showed serum total bilirubin within the RV (0.75 mg/dL), Hb= 14g/dL and CK remained high (625 U/L). During hospitalization the patient remained asymptomatic.

**CONCLUSION:** Despite the paucity of information about effects of glycerol IV, this case has raised concern about possible toxic effects, due to volume and concentration of glycerol administered. The favorable outcome, rather in agreement with the literature, has suggested that the IV infusion of commercially

1. Médico Coordenador do Centro de Controle de Intoxicações; Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

2. Enfermeira Assistente do Centro de Controle de Intoxicações da Faculdade de Ciências Médicas do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

3. Médica da Prefeitura Municipal de Campinas e Assistente do Centro de Controle de Intoxicações da Faculdade de Ciências Médicas do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

4. Médico Assistente da Unidade de Emergência Referenciada Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

5. Médico Professor Doutor da Disciplina de Urgência do Departamento de Clínica Médica da Unidade de Emergência Referenciada Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

6. Médico Vice-Coordenador do Centro de Controle de Intoxicações, Professor Doutor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

Apresentado em 18 de janeiro de 2011

Aceito para publicação em 07 de novembro de 2011

Endereço para correspondência:  
Prof. Dr. Eduardo Mello De Capitani  
Caixa Postal 7042  
13076-970 Campinas, SP.  
E-mail: capitani@fcm.unicamp.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

available glycerin enema solution (12%) does not seem to be of significant risk to the patient.

**Keywords:** Enema, Glycerol, Iatrogenic, Intravenous administration.

## INTRODUÇÃO

Glicerol (1,2,3-propanotriol ou glicerina [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> (OH)<sub>3</sub>]) é um poliol ou poliálcool, classificado entre os álcoois de açúcar, que são formas hidrogenadas de hidratos de carbono, cujo grupo carbonila (aldeído ou cetona) foi reduzido para um grupo hidroxila (álcool) primário ou secundário. Foi descoberto por Scheele em 1799 durante o processo de saponificação do azeite, e Pasteur, em 1858, observou a sua formação como um subproduto da fermentação alcoólica.

O grupo dos polialcoois inclui, além do glicerol, manitol, sorbitol, xilitol, poliglicitol, ribitol, entre outros. Devido ao seu gosto adocicado, algumas dessas moléculas têm sido usadas como adoçantes artificiais pela indústria de alimentos, menos o glicerol, pois contém 4,3 kcal/g (sacarose contém 4,0). O glicerol está presente naturalmente em grande variedade de organismos, das formas unicelulares protistas até os mamíferos. Ele está envolvido em muitos processos metabólicos, alguns deles similares em diferentes organismos, tendo um alto valor adaptativo em muitas espécies animais e vegetais<sup>1</sup>.

A viscosidade e a hidrossolubilidade do glicerol é explicada pela ativação de seus átomos de hidrogênio por átomos de oxigênio, que assim formam pontes de hidrogênio, permitindo que as moléculas aderissem umas às outras e ancorem moléculas de água<sup>2</sup>. Além disso, cada grupo OH pode combinar com moléculas de ácido carboxílico resultando em ésteres (monoglicerídeo, diglicerídeo e triglicerídios)<sup>2</sup>.

O glicerol endógeno participa do metabolismo da glicose, proteínas, piruvato e triacilglicerol. O glicerol exógeno é proveniente da metabolização dos triglicerídeos da dieta no intestino delgado através da lipase pancreática.

Em humanos, o glicerol participa na gliconeogênese produzindo menos de 5% de glicose por esse processo, mas depois de 2 a 3 dias com ausência de oferta energética, esta via pode aumentar a produção de glicose na forma de glicerol para 21,6%, porque o glicogênio estará depletado por este tempo de jejum<sup>3</sup>.

Em algumas espécies de mamíferos hibernantes, como esquilos, esta capacidade de utilizar o glicerol para produzir glicose em condições de hibernação pode ser visto como uma importante capacidade de adaptação evolutiva<sup>4</sup>. A gliconeogênese a partir de glicerol é limitada pela sua disponibilidade e pode ser aumentada pela sua administração.

Cerca de 60% de glicerol endógeno é convertida em glicerol 3-fosfato (G3P), um substrato intermediário na síntese de acilgliceróis, que funciona como um sistema de transporte de energia na mitocôndria<sup>1</sup>.

Triacilglicerol (TG) é armazenado no tecido adiposo e músculo esquelético e é importante fonte de energia metabólica, proporcionando mais energia do que o glicogênio<sup>1</sup>.

O glicerol é osmoprotetor por permitir que as células respondam às variações da osmolaridade, e restaurem o volume e a pressão em seu interior. Parece que as células reagem ao aumento da osmolaridade exterior, produzindo altos níveis intracelulares de glicerol,

juntamente com a redução da permeabilidade da membrana<sup>5</sup>.

Williams e col.<sup>6</sup> observaram uma relação inversa significativa entre gliceroemia e a água corporal total, e uma relação direta com a pressão arterial e massa de gordura. Esta qualidade osmoprotetora do glicerol está sendo usada por atletas para melhorar a resistência física, quando a água e glicerol são tomadas em conjunto, resultando em um maior tempo de hidratação e de menor taxa de eliminação de água pelos rins<sup>7,8</sup>.

Devido às suas propriedades osmoreguladoras, o glicerol tem sido proposto como um tratamento para o aumento da pressão intraocular (glaucoma), hipertensão intracraniana e edema cerebral, porque nestes órgãos específicos a permeabilidade ao glicerol é bastante reduzida, diferente de outros tecidos onde sua concentração é rapidamente equilibrada entre compartimentos extra e intravasculares<sup>9-11</sup>.

Revisões recentes, no entanto, mostram um efeito favorável do tratamento com glicerol (em solução venosa a 10%) na sobrevivência em curto prazo no acidente vascular encefálico isquêmico suspeito ou definido, mas a magnitude do efeito do tratamento parece ser mínima, não apoiando o seu uso rotineiro ou eletivo do tratamento de pacientes com AVE agudo<sup>12</sup>.

Provavelmente o uso mais frequente de glicerol, atualmente, é como enema purgativo, devido à sua viscosidade e propriedades osmoreguladoras. Nesta modalidade terapêutica é usado como uma solução a 12%.

O objetivo deste estudo foi um relatar caso clínico de erro de administração de solução de clister glicerinado por via venosa.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 56 anos procurou hospital de sua cidade queixando-se de dor de moderada intensidade em flanco esquerdo e constipação havia 5 dias. Apresentava pressão arterial de 200 x 120 mmHg, com antecedente de hipertensão com baixa adesão ao tratamento. Sem outras alterações de exame físico. Para o quadro de constipação, foi prescrito clister glicerinado (500 mL a 12%) que, erroneamente, foi administrado por via venosa (T0 = tempo zero).

Duas horas após a infusão (T2h) o erro foi detectado e o Centro de Controle de Intoxicações de Campinas foi acionado para discussão do caso. No T5h:30min o paciente apresentou hematuria microscópica leve e elevação de CK (401 U/L; VR = 26-189), níveis aumentados de ureia (66 mg/dL; VR = 15-40) e creatinina (2,4 mg/dL; VR = 0,7-1,4). AST, ALT e RNI dentro dos VR, e bilirrubina total elevada (1,8 mg/dL; VR até 1,2) às custas de BI = 1,7 mg/dL (VR = 0,1-0,8).

Na evolução o eritrograma mostrou discreta redução dos níveis de Hb (14,6 g/dL [T2] para 13,8 g/dL [T5:30]) e paciente apresentou leucocitose (18.200 células) sem desvio (T5:30). Transferido ao hospital de referência no T17h:20min. SpO<sub>2</sub> aa = 93%. Bilirrubina dentro do VR (0,75 mg/dL), Hb= 14 g/dL, CK manteve-se elevada (625 U/L). Durante toda a internação paciente permaneceu assintomático. O paciente permaneceu internado, clinicamente bem, e com alguns parâmetros laboratoriais melhorados ou normalizados durante 4 dias, quando exames laboratoriais colhidos no dia de alta mostravam valores que foram incluídos da tabela 1. Os únicos resultados ainda elevados eram de CK (540 U/L) e creati-

Tabela 1 – Evolução dos exames realizados no hospital de origem e no hospital de referência

	Hb (g/dL)	GB (mm <sup>3</sup> )	RNI	Bil Total (mg/dL)	Bil Direta (mg/dL)	Bil Indireta (mg/dL)	Cr (mg/dL)	U (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	CK (U/L)
VR	11,5-15,5	3,5-10,5	0,85-1,35	< 1,2	< 0,4	0,1-0,8	0,7-1,4	15-40	< 38	11-39	26-189
Horário											
Antes da infusão	14,6	11.200	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T 5h:30min	13,8	18.200	1,23	1,8	0,1	1,7	2	59	38	36	401
T 15h:30min	13,7	17.700	1,45	1,2	0,2	1,0	2,4	66	35	36	504
4º dia pós-acidente	13,8	-	-	0,5	-	-	1,68	30	35	34	540

VR= Valor de referência; Hb= nível de hemoglobina; GB= contagem de glóbulos brancos; RNI= relação normalizada internacional; Bil= bilirrubina; Cr= creatinina sérica; U= ureia sérica; AST= aspartato aminotransferase; ALT= alanina aminotransferase; CK= creatinoquinase.

nina de 1,68 mg/L, com ureia normal, que pode estar relacionado a possível nefropatia pela hipertensão arterial crônica do paciente. A tabela 1 mostra evolução dos parâmetros laboratoriais avaliados durante o seguimento do paciente.

## DISCUSSÃO

O glicerol, como salientado anteriormente, é um glicoálcool que participa de diversos processos metabólicos normais em organismos vivos, desde bactérias até mamíferos, incluindo os humanos. Desde 1959 o glicerol é definido como substância “atóxica”, sendo permitido como aditivo em alimentos. A DL-50 IV (dose letal em 50% dos animais de experimentação), em ratos é de 5,2 g/kg. Revisão sistemática recente aponta que a solução a 10% de glicerol por via venosa na dose menor que 1 g/kg/dia, por ser um agente hiperosmolar, reduz eficazmente o edema cerebral pós-AVE. Tem uso terapêutico preconizado também no glaucoma e na constipação intestinal. O mecanismo de ação nessas condições é o osmótico, sendo que a isossorbida é preferida em função da rápida metabolização do glicerol em glicose<sup>13</sup>. Nessa dose os efeitos adversos restringem-se a hematuria e hemólise temporárias. Esses efeitos podem ser mais frequentes e mais graves em doses acima de 1 g/kg/dia ou soluções com concentrações acima de 20%. Nosso paciente recebeu uma dose de 0,65 g/kg e, apesar de estar no intervalo de baixa dose, apresentou hematuria discreta, aumento de creatinoquinase (CK), sinais indiretos de hemólise e redução discreta na dosagem de hemoglobina (diferença de 0,8 g).

Os efeitos toxicológicos do glicerol a 10% foram estudados em ratos e camundongos, mostrando baixa toxicidade aguda em administração venosa e intraperitoneal, enquanto nenhum efeito tóxico foi observado em ratos, como resultado da administração repetida por mais de 3 meses<sup>14</sup>.

Hemólise secundária à infusão de glicerol já foi descrita<sup>15</sup>. O mecanismo exato da lesão renal não é totalmente conhecido, mas parece estarem envolvidos a hemoglobinúria, mioglobinúria e isquemia renal. A isquemia ocorre por alterações na distribuição dos fluidos nos diversos compartimentos corporais. A diminuição no fluido tubular leva a oligúria e necrose tubular aguda<sup>16,17</sup>.

## CONCLUSÃO

Este caso de iatrogenia, por erro de via de administração de glicerol em volume elevado mereceu preocupação por parte do serviço de saúde onde ocorreu. Apesar da escassez de informações sobre

o glicerol administrado por via venosa ter suscitado preocupação com relação a possíveis efeitos tóxicos, o desfecho favorável deste caso, em concordância com a literatura, sugeriu que a infusão de solução de clister glicerinado disponível comercialmente (12%), até a dose de 0,65 g/kg, não parece implicar em riscos elevados de efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

1. Brisson D, Vohl MC, St-Pierre J, et al. Glycerol: a neglected variable in metabolic processes? *Bioessays* 2001;23(6):534-42.
2. Atkins PW. *Atkins' molecules*. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge U.K; New York: Cambridge University Press; 2003.
3. Baba H, Zhang XJ, Wolfe RR. Glycerol gluconeogenesis in fasting humans. *Nutrition* 1995;11(2):149-53.
4. Yeh I, Tam CF, Catuira E, et al. Changes in various plasma lipid components, glucose, and insulin in *Spermophilus lateralis* during hibernation. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 1995;111(4):651-63.
5. Nevoigt E, Stahl U. Osmoregulation and glycerol metabolism in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiol Rev* 1997;21(3):231-41.
6. Williams RR, Hunt SC, Hasstedt SJ, et al. Are there interactions and relations between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure? *Hypertension* 1991;18(3 Suppl):I29-37.
7. Nelson JL, Robergs RA. Exploring the potential ergogenic effects of glycerol hyperhydration. *Sports Med* 2007;37(11):981-1000.
8. Robergs RA, Griffin SE. Glycerol. *Biochemistry, pharmacokinetics and clinical and practical applications*. *Sports Med* 1998;26(3):145-67.
9. Battistini N. Therapy of ischemic brain edema. *Eur Neurol* 1978;17(Suppl 1):130-4.
10. Bayer AJ, Pathy MS, Newcombe R. Double-blind randomised trial of intravenous glycerol in acute stroke. *Lancet* 1987;21:(8530):405-8.
11. Lin EC. Glycerol utilization and its regulation in mammals. *Annu Rev Biochem* 1977;46:765-95.
12. Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, et al. Glycerol for acute stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol* 2002; 249(4):445-51.
13. Moroi ES, Lichter PR. Ocular pharmacology. In: Hardman JG, Limbrid LE, (Editors). *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*, 9<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw-Hill; 1996; p. 1619-45.
14. Dalla Vedova R, Wassermann A, Cadel S. Toxicological and pharmacological studies of glycerol. *Arch Sci Med (Torino)* 1976;133(1):71-84.
15. Jay AW, Rowlands S. The stages of osmotic haemolysis. *J Physiol* 1975; 252(3):817-32.
16. Tao CR, Kelley RE, Yoshimura NN, et al. Glycerol: its metabolism and use as an intravenous energy source. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983;7(5):479-88.
17. Carrol R, Kovacs K, Tapp E. The pathogenesis of glycerol-induced renal tubular necrosis. *J Pathol Bacteriol* 1965;89:573-80.