

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 Mombru 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 qual-
quer responsabilidade pelas
opiniões emitidas nos artigos

Sumário

ARTIGOS ORIGINAIS

267

Relação entre estado nutricional e fragilidade em idosos brasileiros

Relationship between nutritional status and frailty in Brazilian elderly
Maria Clara Moretto, Rosalia Matera de Angelis Alves, Anita Liberalesso Neri, Maria Elena Guariento

272

Perfil epidemiológico da hanseníase em uma cidade endêmica no Norte de Minas Gerais

Epidemiological profile of leprosy in an endemic city in the North of Minas Gerais
Atvaldo Fernandes Ribeiro Júnior, Maria Aparecida Vieira, Antônio Prates Caldeira

278

O impacto da doença crônica no cuidador

The impact of chronic disease on caregivers
Hellen Pimentel Ferreira, Lourdes Conceição Martins, Alféio Luís Ferreira Braga, Maria Lúcia Bueno Garcia

285

Prevalência e fatores associados com ocorrência de delírium em adultos e idosos internados

Prevalence and factors associated with delirium occurrence in hospitalized adults
Rilva Lopes de Sousa-Muñoz, Leila Coutinho Tagushi, Géssica Crhistine de Carvalho e Silva Martins, Mara Rufino de Andrade, Katyara Mylena Silveira Ribeiro Lima

291

Avaliação de fatores determinantes do tempo de internação em clínica médica

Evaluation of determining factors of the length of stay in medical clinic
Geisa Pereira Rufino, Mariana Galvão Gurgel, Thais de Carvalho Pontes, Eutília Freire

298

Presença de anti-RO prediz aparecimento de lesão valvar em artrite reumatoide

Presence of anti-RO predicts onset of valve lesions in rheumatoid arthritis
Laís Zanlorenzi, Paula de Oliveira Azevedo, Marília Barreto Silva, Thelma Skare

302

Epidemiologia, estratégias e evolução de pacientes submetidos à ventilação mecânica

Epidemiology, strategies and outcome of patients submitted to mechanical ventilation
Péricles Almeida Delfino Duarte, Alisson Venazzi, Erica Fernanda Osaku, Cecília Keiko Miura, Paulo Marcelo Schiavetto, Cláudia Rejane L. de Macedo Costa, Erika Bruneri, Annavilma Casagrande Eduardo, Kharine Gazlik Pessoa Vini, Cintia Teixeira Rossato Mora, Amaury Cesar Jorge

308

Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos

Potential drug interactions identified in prescriptions to hypertensive patients
Júlio César dos Santos, Milton Faria Junior, Carolina Baraldi Araújo Restini

318

Avaliação do conhecimento da população sobre morte encefálica

Evaluation of the knowledge about brain death
Thiago Barbosa Gonçalves, Renan Kleber Costa Teixeira, Victor Seiji Nascimento Hosoume, José Antonio Cordero da Silva

322

Estudo histopatológico do efeito da nicotina nos testículos e epidídimos de ratos

Histopathologic study of the effect of nicotine in testis and epididymis of rats
Vânia Maria Lima, Renato Lamounier Barbieri, Alexandre Dell Aquila, Fabiola Myamura, Ivone da Silva Duarte

MEDICINA DE URGÊNCIA

329

Anafilaxia: reconhecimento e abordagem. Uma revisão para o clínico

Anaphylaxis: recognition and management. A review for the general practitioner
Fernando Sabia Tallo, Sérgio Graff, Leticia Sandre Vendrame, Renato Delascio Lopes, Antonio Carlos Lopes

ARTIGOS DE REVISÃO

334

Raiva humana

Human rabies
Andréia Patrícia Gomes, Vanderson Esperidião-Antonio, Bianca Gazolla Mendonça, Henrique Pinheiro Leite Benedito, Rodrigo Roger Vitorino, Mara Rubia Maciel Cardoso do Prado, Pedro Paulo do Prado Junior, Bruno David Henriques, Luiz Alberto Santana

341

Autoanticorpos antiC1q and systemic lupus erythematosus

Autoantibodies antiC1q and lúpus eritematoso sistêmico
Carlos Geraldo Guerreiro de Moura, Luzia Cruz-Sheehan, Constança Margarida Sampaio Cruz

346

Indústria farmacêutica: uma abordagem crítica

Pharmaceutical industry: a critical approach
Wilson Luiz Sanvito

RELATOS DE CASOS

351

Calcificações nos núcleos da base após hipoparatiroidismo secundário. Relato de caso

Cerebral calcifications due to secondary hypoparathyroidism. Case report
Juliana da Costa Matos, Maria Cristina Tavares da Costa, Helen Caroline dos Santos Brandão

354

Pielonefrite enfisematosa. Relato de caso

Emphysematous pyelonephritis. Case report
Raphael Augusto Gomes de Oliveira, Alberto Machado Porto, Itsuzi Fugikaha, Vilmar de Paiva Marques, Paulo Ricardo Monti, Edson Luiz Fernandes

358

Estafilococcia em paciente com tricoleucemia. Relato de caso

Staphylococci in patient with hairy cell leukemia. Case report
Kleber Jordão de Souza, Vinicius de Freitas Tabox, Flávia Adriana Ferrari Giacomini, Rebeca Carvalho Bressa, José Antonio Nascimento Bressa

361

Síndrome de Cushing subclínica relacionada à hipertensão arterial secundária e tireoidite autoimune. Relato de caso

Subclinical Cushing's syndrome related to secondary hypertension and autoimmune thyroiditis. Case report
Fabiano Zaidan Borges, Rafael Vinicius Danieli, Aline de Araújo Naves, Lia Carolina Kretly, Lucinda Calheiros Guimarães, Marco Aurélio de Almeida, Osmar Eustáquio Ribeiro de Souza

Relação entre estado nutricional e fragilidade em idosos brasileiros*

Relationship between nutritional status and frailty in Brazilian elderly

Maria Clara Moretto¹, Rosalía Matera de Angelis Alves², Anita Liberalesso Neri³, Maria Elena Guariento⁴

*Recebido do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A fragilidade, condição que leva o idoso à vulnerabilidade e a elevados riscos para incapacidades e morte, pode ser influenciada pelo estado nutricional. O objetivo deste estudo foi descrever e comparar idosos da comunidade com e sem fragilidade, conforme indicadores sócio-demográficos e antropométricos.

MÉTODO: Dados de 3075 idosos de seis cidades brasileiras foram coletados do banco eletrônico do FIBRA (Estudo sobre Fragilidade de Idosos Brasileiros). As variáveis utilizadas foram: faixa etária, gênero, índice de massa corpórea (IMC), circunferência de cintura (CC), relação cintura-quadril (RCQ) e classificação da fragilidade, baseada no fenótipo físico.

RESULTADOS: A fragilidade foi mais frequente significativamente ($p < 0,001$) a partir dos 75 anos, em idosos com IMC abaixo de 23 kg/m^2 (20,88% de frágeis *versus* 14,36% de não frágeis, $p = 0,005$), e em idosos com valores elevados de RCQ (43,22% de frágeis *versus* 33,33% de não frágeis, $p = 0,021$) e muito elevados de CC (53,48% de frágeis *versus* 48,00% de não frágeis, $p = 0,014$).

CONCLUSÃO: A fragilidade apresentou relação com idades mais avançadas, desnutrição e elevada adiposidade abdominal. Destaca-se a importância da avaliação nutricional dos idosos na prática clínica, para a identificação de estados nutricionais associados à morbidade, incapacidade funcional e mortalidade.

Descritores: Estado nutricional, Idoso, Idoso frágil.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Frailty, that leads to vulnerability, greater risks of disability and death, can be influenced by the nutritional status. The aim of this study was to describe and compare frail and not frail community elderly, according to socio-demographic and anthropometric indicators.

METHOD: Data from 3075 elderly were collected from the electronic database of FIBRA (Frailty of Brazilian Elderly Study). The variables used were: age, gender, body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-hip ratio (WHR) and levels of frailty, based on the physical phenotype.

RESULTS: Frailty increased significantly ($p < 0,001$) after 75 years in the elderly with BMI less than 23 kg/m^2 (20.88% frail *versus* 14.36% not frail, $p = 0,005$), and in those with greater values of WHR (43.22% frail *versus* 33.33% not frail, $p = 0.021$) and WC (53.48% frail *versus* 48.00% not frail, $p = 0.014$).

CONCLUSION: Frailty was associated with advanced ages, malnutrition and abdominal fat. Nutritional assessment in clinical practice is recommended for the identification of nutritional status associated with morbidity, disability and mortality.

Keywords: Aged, Frail elderly, Nutritional status.

INTRODUÇÃO

A fragilidade é uma condição geriátrica multifatorial conhecida há mais de 30 anos, porém ainda sem definição universalmente aceita, devido à sua complexidade fisiopatológica¹. De forma geral, caracteriza-se por redução das reservas fisiológicas, levando o organismo à vulnerabilidade e a elevados riscos para incapacidades, doenças, dependência e morte². De acordo com Fried e col.², essa vulnerabilidade decorre de alterações nos sistemas musculoesquelético, neuroendócrino e imunológico, associados à comorbidades e à desnutrição crônica, que podem acarretar perda de peso, sarcopenia, redução da força e mobilidade, lentidão, inatividade física e baixo gasto energético.

Conforme a literatura, esta condição tende a ser mais frequente com a idade, gênero feminino, baixos níveis socioeconômicos e educacionais²⁻⁵ e com a presença de doenças crônicas^{2,6}. Relatam-se também relações entre fragilidade e estado nutricional. Embora esta síndrome seja caracterizada por perda muscular e ponderal decorrentes da sarcopenia e apresente associação com a desnutrição^{3,7,8}, a literatura também tem demonstrado relação da fragilidade com a obesidade geral^{3,7,8} e abdominal^{5,7}, envolvendo neste caso, um mecanismo fisiopatológico distinto, que inclui sarcopenia, inflamação e resistência insulínica⁹.

1. Mestranda em Gerontologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

2. Mestre e Doutoranda em Gerontologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

3. Professora Titular da Faculdade de Educação da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

4. Professora Doutora do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil

Apresentado em 13 de março de 2012

Aceito para publicação em 26 de junho de 2012

Endereço para correspondência:

Maria Clara Moretto

Rua Aliomar Baleeiro, 163 - Cidade Universitária

13083-020 Campinas, SP.

Fone: (19) 9275-2776

E-mail: moretto@fcm.unicamp.br

O índice de massa corpórea (IMC), a circunferência da cintura (CC) e a relação cintura-quadril (RCQ) são medidas realizadas por meio da antropometria, método de baixo custo, não invasivo e muito útil em estudos populacionais para avaliação da composição corporal¹⁰⁻¹². O IMC, indicador da adiposidade geral, é utilizado para a identificação do estado nutricional de indivíduos e populações, e apresenta boa correlação com o percentual de gordura e com a morbimortalidade^{11,12}. A CC e a RCQ são propostas para a avaliação da adiposidade abdominal e do risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos^{11,13,14}.

Em idosos, tais medidas devem ser realizadas e analisadas cuidadosamente, a partir de pontos de corte específicos para a idade, já que essa população apresenta alterações importantes em sua composição corporal. Além disso, para uma avaliação mais precisa da obesidade e do risco cardiovascular, recomenda-se a utilização do IMC em conjunto com outros indicadores, como a CC e a RCQ^{11,12}.

Considerando a escassez de dados na literatura sobre as relações entre a fragilidade e o estado nutricional, este estudo teve como objetivo descrever e comparar idosos da comunidade com e sem fragilidade, conforme variáveis sócio-demográficas (faixa etária e gênero) e antropométricas (IMC, CC e RCQ).

MÉTODO

Este estudo, de caráter observacional, descritivo e de corte transversal baseou-se em dados do banco eletrônico da Rede FIBRA (Rede de Estudos sobre a Fragilidade em Idosos Brasileiros), investigação descritiva, populacional e multicêntrica conduzida em 17 cidades brasileiras em 2008-2009.

Para a presente pesquisa, as amostras, obtidas por seleção aleatória simples de setores censitários urbanos de seis cidades, totalizaram 3075 idosos (≥ 65 anos) residentes da comunidade, sendo 900 de Campinas (SP); 721 de Belém (PA); 484 de Parnaíba (PI); 389 de Poços de Caldas (MG); 384 de Ermelino Matarazzo, Distrito de São Paulo (SP); e 197 de Ivoití (RS).

O recrutamento dos participantes foi realizado em domicílios familiares, por uma equipe treinada e uniformizada, orientada a fazer o convite para a pesquisa e fornecer informações sobre seus objetivos, o caráter voluntário da participação, e o local, duração e conteúdo da sessão de coleta de dados. Os critérios de inclusão e exclusão foram adaptados do *Cardiovascular Health Study* (CHS) conforme Ferrucci e col.¹⁵.

A sessão única de coleta de dados teve início com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A seguir, aplicou-se aos participantes a primeira parte do protocolo de pesquisa, que continha as seguintes variáveis de interesse para o atual estudo: dados sócio-demográficos, medidas antropométricas e medidas do fenótipo físico de fragilidade, estas estabelecidas por Fried e col.².

Os dados sócio-demográficos utilizados foram gênero e idade. As idades foram agrupadas em quatro faixas: 65-69; 70-74; 75-79; e 80 e mais (anos).

As medidas antropométricas (peso, altura e circunferências de cintura e de quadril) foram aferidas por examinadores treinados, conforme os protocolos clássicos da *World Health Organization* (WHO)¹⁶. O peso e a altura do participante foram obtidos por

meio de uma balança digital marca G-Tech e uma escala (200 cm) graduada em centímetros e milímetros. O IMC foi calculado pela divisão do peso em quilos pelo quadrado da altura em centímetros, e classificado conforme os critérios estabelecidos pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e utilizados em vários estudos populacionais, entre eles o "Saúde, Bem-estar e Envelhecimento" (SABE)¹⁷. A CC e a circunferência do quadril (CQ) foram realizadas com uma fita métrica inelástica, milimetrada, com 150 cm de extensão. A CC foi classificada conforme valores sugeridos pela WHO¹³. A RCQ foi obtida pelo cálculo da CC dividido pela CQ, e categorizada de acordo com as recomendações propostas por Lohman e col.¹⁴.

Os critérios fenotípicos utilizados para a classificação da fragilidade (perda de peso não intencional, fadiga, lentidão da marcha, baixa força de preensão manual e baixo nível de atividade física) basearam-se nos mesmos definidos por Fried e col.², a partir dos estudos populacionais prospectivos CHS e *Women's Health and Aging Studies* (WHAS)².

As variáveis numéricas foram descritas por valores de média, desvio-padrão e medianas. Para as variáveis categóricas foram realizadas análises de frequência, com a apresentação da frequência absoluta (n) e dos valores percentuais. Foi realizado o teste de Kruskal-Wallis com os dados numéricos, para a comparação entre os três grupos de idosos classificados conforme os níveis de fragilidade. Para a comparação das frequências de idosos não frágeis, pré-frágeis e frágeis por faixa etária, gênero, IMC, CC e RCQ foi utilizado o teste do Qui-quadrado. O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), com o parecer n° 324/2011.

RESULTADOS

Dos 3075 participantes do estudo, 2071 eram mulheres (67,35%). A idade média foi de $72,84 \pm 5,91$ anos, sendo que a maior parte da amostra esteve distribuída nas faixas etárias de 65 a 69 anos (35,32%) e 70 a 74 anos (30,21%) (20,00% e 14,47% estiveram nas faixas de 75 a 79 anos e maior ou igual a 80 anos, respectivamente).

Encontrou-se prevalência de 9,14% de frágeis e 51,58% de pré-frágeis na amostra. A fragilidade apresentou associação com idades avançadas (acima de 75 anos) ($p < 0,001$), mas não com o gênero (Tabela 1). Conforme os valores numéricos, a média de idade dos não frágeis foi de $71,55 \pm 5,15$ anos, e foi significativamente maior nos pré-frágeis ($73,10 \pm 5,92$ anos) e nos frágeis ($76,60 \pm 6,89$ anos) ($p < 0,001$). A pré-fragilidade foi observada em 51,58% dos participantes (*versus* 38,97% de idosos não frágeis).

Apesar de não ter sido associada com a obesidade geral, indicada pelo IMC, a fragilidade associou-se com a adiposidade abdominal, representada por valores elevados de RCQ ($p = 0,021$) e muito elevados de CC ($p = 0,014$).

De acordo com os dados numéricos referentes às medidas antropométricas da amostra estudada, observou-se redução ponderal significativa com a presença da fragilidade ($p < 0,001$). O IMC também foi significativamente menor nos frágeis, quando comparado ao valor dos não frágeis ($p = 0,005$) (Tabela 2).

Tabela 1 – Frequências de idosos não frágeis, pré-frágeis e frágeis conforme a idade, o gênero e as medidas antropométricas indicadoras de estado nutricional e risco cardiovascular. Fibra UNICAMP, idosos, 2008-2009.

Variáveis	Idosos conforme os níveis de Fragilidade			Valor de p
	Não Frágeis	Pré-Frágeis	Frágeis	
Faixa etária (anos)	N (%)			
65-69	502 (42,65%)	520 (33,18%)	46 (16,67%)	< 0,001
70-74	379 (32,20%)	467 (29,80%)	69 (25,00%)	< 0,001
75-79	198 (16,82%)	336 (21,44%)	72 (26,09%)	< 0,001
≥ 80	98 (8,33%)	244 (15,57%)	89 (32,25%)	< 0,001
Gênero (n (%))				
Masculino	405 (34,41%)	508 (32,42%)	76 (27,54%)	NS
Feminino	772 (65,59%)	1059 (67,58%)	200 (72,46%)	NS
IMC	N (%)			
Baixo peso	169 (14,36%)	312 (20,22%)	57 (20,88%)	0,005
Peso normal	533 (45,28%)	654 (42,38%)	106 (38,83%)	0,005
Sobrepeso	184 (15,63%)	218 (14,13%)	42 (15,38%)	NS
Obesidade	291 (24,72%)	359 (23,27%)	68 (24,91%)	NS
RCQ	N (%)			
Sem risco	411 (35,04%)	540 (35,00%)	90 (32,97%)	NS
Moderado	371 (31,63%)	446 (28,90%)	65 (23,81%)	0,021
Alto	391 (33,33%)	557 (36,10%)	118 (43,22%)	0,021
CC	N (%)			
Sem risco	290 (24,72%)	455 (29,47%)	68 (24,91%)	NS
Elevado	320 (27,28%)	381 (24,68%)	59 (21,61%)	0,014
Muito elevado	563 (48,00%)	708 (45,85%)	146 (53,48%)	0,014

IMC = índice de massa corpórea; RCQ = relação cintura-quadril; CC = circunferência de cintura; NS = não significativo.

Tabela 2 – Principais medidas antropométricas da amostra de idosos não frágeis, pré-frágeis e frágeis. Fibra UNICAMP, idosos, 2008-2009.

Medidas Antropométricas	Classificação de Fragilidade								
	Não Frágeis			Pré-Frágeis			Frágeis		
	μ	DP	MED	μ	DP	MED	μ	DP	MED
Peso (kg) *	68,31	12,68	67,50	65,97	13,94	65,20	63,23	13,17	61,78
Altura (cm) *	157,82	9,65	157,00	156,29	9,42	156,00	153,57	10,08	153,00
IMC (kg/m ²) **	27,41	4,57	27,04	26,94	4,94	26,53	26,80	4,95	26,38
RCQ	0,91	0,08	0,91	0,91	0,08	0,91	0,91	0,08	0,91
CC (cm)	91,49	11,84	92,00	90,80	13,08	91,00	91,51	14,04	92,00

* Não Frágil ≠ Pré-Frágil, Não Frágil ≠ Frágil, Pré-Frágil ≠ Frágil, p < 0,001; ** Não Frágil ≠ Frágil, p = 0,005; μ = média; DP = desvio-padrão; MED = mediana; IMC = índice de massa corporal; RCQ = relação cintura-quadril; CC = circunferência de cintura

DISCUSSÃO

Neste estudo, as prevalências de fragilidade e pré-fragilidade apresentaram-se um pouco acima dos valores encontrados por Fried e col.² no CHS (7% e 47%, respectivamente), realizado com 5317 idosos norte-americanos (≥ 65 anos). Uma investigação realizada com 923 idosos italianos de ambos os sexos (≥ 65 anos) apresentou resultados semelhantes ao presente estudo (8,8%)⁵. Em amostra de idosos latino-americanos participantes do estudo multicêntrico SABE, Alvarado e col.³ verificaram valores bem mais elevados. Em São Paulo (n = 1879), 40,6% foram considerados frágeis, sendo que a frequência de idosos com pré-fragilidade foi similar (48,8%) à deste estudo. Essa grande variação na prevalência da fragilidade pode ser atribuída a diferenças metodológicas na adaptação das medidas do fenótipo físico definido por Fried e col.², e às diferenças socioeconômicas entre as amostras estudadas.

Nos estudos^{2,3,5} a fragilidade foi mais prevalente em idades mais avançadas. No CHS, foi de 3,9% em idosos de 65 a 74 anos e de 25% naqueles com 85 anos e mais². No presente trabalho, a frequência de idosos frágeis foi significativamente maior entre os de 75 anos e mais. Considerada uma síndrome clínica, esta condição resulta de um declínio que pode ser associado à progressão do envelhecimento fisiológico, com conseqüente redução na capacidade do organismo de manter a homeostasia frente a eventos estressores, como doenças e uso de medicamentos^{2,18}.

Embora nesta pesquisa não se tenha constatado associação da síndrome com o gênero feminino, como evidenciam outros estudos²⁻⁵, verificou-se maior frequência de mulheres frágeis, quando comparadas às não frágeis, e aos homens. Conforme Warner e Brown¹⁹, as mulheres vivem mais do que os homens, porém apresentam maior predisposição para condições mórbidas crônicas, o que se reflete em maior risco para incapacidade funcional e dependência. Fatores como menor força muscular, pior esta-

do nutricional, piores condições socioeconômicas e de saúde ao longo da vida e baixa autopercepção de saúde, entre outros, são sugeridas como explicativas das maiores taxas de fragilidade no gênero feminino do que no masculino³.

Quanto ao estado nutricional, verificou-se entre os idosos que se classificaram como não frágeis, pré-frágeis e frágeis, valores médios de IMC parecidos e indicativos de eutrofia, próximos ao sobrepeso ($27,41 \pm 4,57$; $26,94 \pm 4,94$; $26,80 \pm 4,95$ kg/m², respectivamente), segundo os critérios da OPAS¹⁷. Resultados numéricos similares foram observados por Ottenbacher e col.²⁰ que obtiveram em amostra de idosos americanos descendentes de mexicanos (n = 2049) valores médios de $28,45 \pm 5,05$; $27,76 \pm 5,19$; e $27,08 \pm 6,33$ kg/m², entre os não frágeis, pré-frágeis e frágeis, respectivamente. Cesari e col.⁵ observaram média um pouco mais elevada entre os frágeis ($28,10 \pm 5,1$ kg/m²) do que nos outros dois grupos.

O baixo peso foi associado à fragilidade e à pré-fragilidade, enquanto que a eutrofia associou-se à não fragilidade e à pré-fragilidade. Embora a proporção de obesidade geral, obtida pelo IMC, tenha sido similar nos três grupos estudados, deve-se considerar sua elevada prevalência na população geral (24,14%), semelhante ao valor obtido por Cesari e col.⁵ (24,6%), o que é um achado importante, considerando hoje o aumento de sua prevalência e incidência entre os idosos e sua relação com o desenvolvimento de incapacidades e com a ocorrência de morbimortalidade^{21,22}.

Em amostra de 40.657 mulheres de 65 a 79 anos, Woods e col.⁸, verificaram frequências de 1,5%, 1,4% e 1,1% no grupo de baixo peso (IMC < 18,5 kg/m²), de 48,4%, 35,3% e 22,1% no grupo de peso normal (IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m²), e de 14,7%, 26,6% e 44,1% no grupo de obesos (IMC > 30 kg/m²), considerando idosas não frágeis, pré-frágeis e frágeis, respectivamente. A diferença entre esses resultados e os desta pesquisa deve-se, provavelmente, à escolha de diferentes critérios para a classificação do IMC (principalmente de baixo peso e eutrofia) e à amostra avaliada por Woods e col.⁸, com idosas norte-americanas até 79 anos, cujo perfil socioeconômico e relacionado ao estilo de vida e aos hábitos alimentares difere do perfil brasileiro.

De acordo com Hubbard e col.⁷ (n = 3055), foi observada maior prevalência de fragilidade nos idosos com valores de IMC menor do que 20 kg/m² (18,0%) e maior ou igual a 35 kg/m² (13%). Alvarado e col.³ e Woods e col.⁸ também observaram maiores razões de chance para fragilidade, conforme valores de IMC elevados (maior do que 30 kg/m²) e baixos (menor do que 18,5 kg/m²).

A desnutrição e a perda ponderal em indivíduos frágeis associam-se à sarcopenia², caracterizada por perda de massa muscular acompanhada por perda de força e redução da performance física²³. Seu desenvolvimento e progressão dependem da interação de fatores como o envelhecimento, processos inflamatórios, genética, presença de doenças crônicas, uso de medicamentos e estilo de vida, incluindo o sedentarismo e dieta inadequada²³⁻²⁵. Condições como a caquexia, a desidratação e a anorexia também podem ser atribuídas à perda de peso e à redução do IMC²⁴.

Paradoxalmente, a obesidade, caracterizada pelo excesso de gordura corporal e considerada uma importante causa de incapacidade física e de complicações médicas^{21,22}, também se associa à fragilidade, conforme os estudos já citados^{3,7,8}. Fatores como alterações na composição corporal, dieta inadequada, redução da

atividade física e da taxa metabólica basal e alterações hormonais contribuem para o ganho ponderal e o acúmulo de gordura em idosos^{9,21}. A obesidade combinada à sarcopenia com consequente fraqueza muscular, e às comorbidades crônicas, associa-se ao comprometimento para a realização de atividades instrumentais da vida diária²⁶, às incapacidades e ao elevado risco de mortalidade^{9,21}.

No presente trabalho, a fragilidade apresentou associação com a obesidade abdominal, medida indiretamente pela CC e RCQ. Hubbard e col.⁷ verificaram que idosos com o perímetro de cintura igual ou maior a 88 cm e 102 cm, para mulheres e homens, respectivamente, tinham maior risco para fragilidade, quando comparados a indivíduos com o mesmo IMC, mas CC normal. Metade da amostra geral (49%) do estudo de Hubbard e col.⁷ obteve elevada adiposidade abdominal, indicativa de risco muito alto para complicações metabólicas. Este resultado foi similar à proporção obtida pelas amostras geral (47,46%) e de frágeis (53,48%) da presente investigação. Em outro estudo, com 1894 idosos de São Paulo, Munaretti e col.²⁷ encontraram 33,1% dos homens e 85,8% das mulheres em risco cardiovascular, a partir de valores de RCQ acima de 0,95 para homens, e de 0,8 para mulheres, comparando-se a 65% do total e 67% dos frágeis do atual estudo.

A relação entre fragilidade e adiposidade abdominal pode ser comparada a um ciclo vicioso, que compartilha alguns componentes fisiopatológicos com a síndrome metabólica. O acúmulo de gordura intra-abdominal associa-se a um elevado grau de inflamação com liberação de citocinas pró-inflamatórias, e menor sensibilidade à insulina^{9,28}. A inflamação^{5,29} e a resistência insulínica^{29,30} foram associadas à fragilidade e podem acelerar a perda de fibras musculares, gerando redução da força muscular, progressão da sarcopenia e aumento da adiposidade corporal^{9,24,28}, além de incapacidades e doenças crônicas^{6,28}, como as doenças cardiovasculares, que lideram hoje as causas de óbito no país³¹.

Por apresentar um delineamento transversal, este estudo não estabelece relação de causalidade entre o estado nutricional e a fragilidade. Apesar disso, os resultados apresentados são de grande importância devido à escassez na literatura, principalmente brasileira, de dados desta natureza.

CONCLUSÃO

A fragilidade é uma condição mais prevalente em idades avançadas do que na velhice inicial, e que se relaciona com diferentes tipos de composição corporal indicado tanto por baixos valores de IMC, como por níveis elevados de CC e RCQ. Tais indicadores estão associados ao maior risco de doenças crônicas, como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia e doenças cardiovasculares.

Os resultados obtidos por este estudo destacam a importância da avaliação e constante acompanhamento nutricional destes indivíduos na prática clínica, desde idades mais jovens até a velhice, pois permitem a identificação de estados nutricionais associados à maior morbidade, incapacidade funcional e mortalidade. O conhecimento do estado nutricional dos idosos permite também, a elaboração de protocolos detalhados e um planejamento nutricional individualizado, como uma das estratégias de prevenção

da síndrome de fragilidade, de interrupção da evolução da pré-fragilidade para a fragilidade e da reversão parcial desta última. Entretanto, mais estudos são necessários para melhor compreender a relação entre estado nutricional e fragilidade.

REFERÊNCIAS

- Topinková E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* 2008;52(Suppl 1):6S-11.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):146-56.
- Alvarado BE, Zunzunegui M-V, Béland F, et al. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(12):1399-406.
- Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, et al. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(6):675-81.
- Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr* 2006;83(5):1142-8.
- Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology* 2010;11(5):547-63.
- Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, et al. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65(4):377-81.
- Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, et al. Frailty: Emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(8):1321-30.
- Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity - definition, etiology and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(6):693-700.
- World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. WHO technical report series 854.
- Acuña K, Cruz T. Avaliação do estado nutricional de adultos e idosos e situação nutricional da população brasileira. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(3):345-61.
- Cervi A, Franceschini CC, Priore E, et al. Critical analysis of the use of the body mass. *Rev Nutr* 2005;18(6):765-75.
- World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 1997.
- Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Illinois: Human Kinetics Books; 1988.
- Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: A consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(4):625-34.
- World Health Organization (WHO). Anales da 36ª Reunión del Comité Asesor de Investigaciones em Salud. Encuesta multicêntrica: salud, bien estar y envejecimiento (SABE) em América Latina y El Caribe; mayo 2001. Washington (DC): World Health Organization; 2001.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). XXXVI Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud – Encuesta Multicêntrica – Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) em América Latina e el Caribe – Informe preliminar. Washington, D.C. XXXVI Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud. Kingston, Jamaica - 9-11 de julio de 2001. Disponível em: <<http://www.opas.org/program/sabe.htm>>. Acesso em 15 jan. 2012.
- Walston J, Hadley EC, Ferruci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: towards a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(6):991-1001.
- Warner DF, Brown TH. Understanding how race/ethnicity and gender define age-trajectories of disability: an intersectionality approach. *Soc Sci Med* 2011;72(8):1234-48.
- Ottensbacher KJ, Graham JE, Al Snih S, et al. Mexican Americans and Frailty: Findings from the Hispanic Established Populations Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Public Health* 2009;99(4):673-9.
- Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, et al. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Am J Clin Nutr* 2005;82(5):923-34.
- Bouchard DR, Dionne IJ, Brochu M. Sarcopenic/Obesity and Physical Capacity in Older Men and Women: Data From the Nutrition as a Determinant of Successful Aging (NuAge)—the Quebec Longitudinal Study. *Obesity* 2009;17(11):2082-8.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. (Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People). *Age Ageing* 2010;39(4):412-23.
- Evans WJ, Paolisso G, Abbatecola AM, et al. Frailty and muscle metabolism dysregulation in the elderly. *Biogerontology* 2010;11(5):527-36.
- Berger MJ, Doherty TJ. Sarcopenia: prevalence, mechanisms, and functional consequences. *Interdiscip Top Gerontol* 2010;37(2):94-114.
- Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 2004;12(12):1995-2004.
- Munaretti DB, Barbosa AR, Marucci MFN, et al. Self-rated hypertension and anthropometric indicators of body fat in elderly. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57(1):25-30.
- Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathol Biol* 2006;54(7):375-86.
- Barzilay JI, Blaum C, Moore T, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007;167(7):635-41.
- Goulet ED, Hassaine A, Dionne IJ, et al. Frailty in the elderly is associated with insulin resistance of glucose metabolism in the postabsorptive state only in the presence of increased abdominal fat. *Exp Gerontol* 2009;44(11):740-4.
- Ministério da Saúde. Mortalidade no Brasil. DATASUS: informações de saúde. 2009. Disponível: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2010/c04.def>>. Acesso em 01 mar. 2012.

Perfil epidemiológico da hanseníase em uma cidade endêmica no Norte de Minas Gerais*

Epidemiological profile of leprosy in an endemic city in the North of Minas Gerais

Atvaldo Fernandes Ribeiro Júnior¹, Maria Aparecida Vieira², Antônio Prates Caldeira³

*Recebido da Universidade Estadual de Montes Claros. Montes Claros, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hanseníase ainda se destaca como importante problema de saúde pública no Brasil. O perfil heterogêneo de apresentação da doença no país destaca a necessidade de estudos em áreas de maior prevalência. O objetivo deste estudo foi descrever aspectos epidemiológicos da hanseníase em uma cidade do norte de Minas Gerais.

MÉTODO: Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e exploratório utilizando dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, no período de 2001 a 2009, do Ministério da Saúde. Para verificar a associação estatística entre algumas variáveis e qualquer grau de sequelas, utilizou-se o teste do Qui-quadrado. Subsequentemente utilizou-se a análise multivariada através da regressão logística para analisar o efeito conjunto das variáveis, assumindo-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS: Foram identificados 652 pacientes. O grupo etário mais afetado foi de 46 a 60 anos, na maioria, homens, com escolaridade fundamental e residente em áreas urbanas. As sequelas físicas foram identificadas em 128 pacientes (19,6%) no momento do diagnóstico. A análise multivariada mostrou associação entre qualquer grau de sequelas e sexo masculino, idade superior a 45 anos, escolaridade inferior a oito anos, presença de cinco ou mais contatos domiciliares e classificação multibacilar.

CONCLUSÃO: Os achados indicam uma situação crítica para a área estudada. É necessário, portanto, descentralizar os serviços

de atenção à hanseníase e treinar mais profissionais no sentido de capacitá-los para diagnóstico e tratamento mais precoces.

Descritores: Epidemiologia, Hanseníase, Incidência.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Leprosy still is considered to be a major public health problem in Brazil. The heterogeneous profile of presentation of the disease in the country highlights the need for studies in areas of high prevalence. The aim of this study was to describe the epidemiological profile of leprosy in an endemic city in the North of Minas Gerais, Brazil.

METHOD: This is a retrospective, descriptive and exploratory study using data from notifications of leprosy cases in the Notifiable Disease Information System of the Brazilian Ministry of Health from 2001 to 2009. In order to assess statistical association between some variables and any degree of disability, we used the Chi-square test. Subsequently, we used the multivariate analysis by logistic regression to analyze the combined effect of the variables, assuming a significance level of 5% ($p < 0.05$).

RESULTS: We identified 652 patients. The most affected age group was 46 to 60 years; mostly male, with elementary school and residents of urban areas. Physical disability was present in 128 patients (19.6%) at the moment of diagnosis. Multivariate statistical analysis demonstrated significant associations between any disability and male gender, being older than 45 years, having less than eight years of schooling, presence of five or more household contacts and having multibacillary classification.

CONCLUSION: The findings indicate a critical situation to the studied area. It is therefore necessary to decentralize the leprosy care services and train more professionals to enable earlier diagnosis and treatment.

Keywords: Epidemiology, Incidence, Leprosy.

INTRODUÇÃO

Apesar dos esforços governamentais, a hanseníase ainda representa um importante problema de saúde pública no Brasil. O país é reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o maior contribuinte da carga sanitária da doença nas Américas e ocupa um dos primeiros lugares no mundo em detecção de novos casos¹. A sua epidemiologia no Brasil revela que, embora haja diminuição da prevalência, a taxa de detecção não alcançou redução efetiva². Em 2011, registrou-se um coeficiente de detecção alto, de 15,88/100 mil habitantes, e um coeficiente de prevalência médio, 1,24/10 mil

1. Graduando. Bolsista de Iniciação Científica. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Estadual de Montes Claros. Montes Claros, MG, Brasil
2. Mestre. Professora Adjunta. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Estadual de Montes Claros. Montes Claros, MG, Brasil
3. Doutor. Professor Adjunto. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Estadual de Montes Claros. Montes Claros, MG, Brasil

Apresentado em 03 de outubro de 2011

Aceito para publicação em 30 de abril de 2012

Conflite de interesses: Nenhum - Fonte de Fomento: Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG)

Endereço para correspondência:

Dr. Antônio Prates Caldeira

Rua Monte Pascoal, 225 – Bairro Ibituruna

39401-347 Montes Claros, MG.

Fone: (38) 9986-8621

E-mail: antonio.caldeira@unimontes.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

habitantes, segundo parâmetros do Ministério da Saúde (MS)³. Trata-se de uma situação crítica, que necessita de análise cuidadosa para uma intervenção eficaz. A distribuição da hanseníase no Brasil é heterogênea e reproduz as desigualdades socioeconômicas entre as diferentes regiões do país. Em outras palavras, a distribuição da doença confirma que os fatores econômicos, sociais, culturais auxiliam na sua propagação, principalmente quando associados às más condições sanitárias e baixo grau de escolaridade da população^{2,4}. Além da heterogeneidade interregional, existem ainda as diferenças intermunicipais na detecção da hanseníase, também consideradas elevadas no Brasil. Características específicas como a potencialidade do diagnóstico, a situação territorial associada a fatores de risco, acesso aos serviços de saúde e migrações populares, principalmente em municípios com população menor que 10.000 habitantes, seriam responsáveis pela elevada heterogeneidade². Em 2011, o MS evidenciou que as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste obtiveram um coeficiente de detecção muito alto e um coeficiente de prevalência médio, enquanto que nas regiões Sul e Sudeste, esses índices foram considerados médio e baixo, respectivamente. Ao se comparar os coeficientes de prevalência entre os Estados que compõem a região Sudeste, observou-se que o de Minas Gerais (com taxa de 0,55/10 mil habitantes) ocupa a segunda posição em relação à meta de eliminação³.

Alguns autores descrevem uma “endemia oculta” destacando aspectos precários do controle da doença, como busca ativa pouco efetiva em áreas de grande concentração da doença, diagnósticos tardios, deficiência nos programas público-assistenciais, precariedade dos serviços de saúde, abandono do tratamento e baixo nível de esclarecimento da população⁵. Assim, para o controle efetivo da doença, especialmente em áreas endêmicas, é necessário que periodicamente a base de dados oficiais seja analisada, com apontamentos dos aspectos epidemiológicos e críticas sobre a qualidade da coleta dos dados, como campos em branco, duplicidade de registros e incoerência nas informações⁶.

No presente estudo, objetivou-se descrever os aspectos epidemiológicos dos pacientes diagnosticados com hanseníase, identificado variáveis associadas com seqüelas, em um município de elevada prevalência da doença em Minas Gerais.

MÉTODO

Estudo realizado em Montes Claros, principal pólo urbano do norte do Estado de Minas Gerais. A população do município é de aproximadamente 370 mil habitantes e se concentra, predominantemente, na zona urbana.

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, de base documental com abordagem quantitativa. Utilizou-se para a coleta de dados o sistema de notificação oficial do MS, Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com informações da Ficha Individual de Notificação/Investigação de Hanseníase. O estudo incluiu todas as fichas de pacientes da hanseníase cadastrados no período de 2001 a 2009.

Foram utilizadas para essa investigação as seguintes variáveis: faixa etária, sexo, raça/cor, escolaridade e procedência, ano de notificação, número de lesões, forma clínica, classificação operacional, avaliação do grau de incapacidade (sequela) e número de contatos domiciliares registrados. Os dados populacionais para cálculo da taxa anual de detecção foram obtidos a partir do portal do Instituto

Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

O *software* SPSS for Windows (versão 18.0) foi utilizado para a análise dos dados. Além da distribuição de frequências, as variáveis estudadas foram recodificadas em variáveis binárias com o objetivo de avaliar associação estatística entre as mesmas com algum grau de sequela no momento do diagnóstico. A força de associação foi estimada pelo *Odds Ratio* (OR), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Posteriormente, utilizou-se a técnica da análise multivariada por regressão logística para analisar o efeito conjunto das variáveis estudadas (regressão logística binária backward), assumindo-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros - Parecer Consubstanciado nº1685/2009.

RESULTADOS

Ao longo do período estudado foram notificados no município 652 casos de hanseníase. A taxa de detecção de casos, construída a partir do número de casos detectados durante o ano e nunca previamente tratados para hanseníase, para cada 10 mil habitantes está apresentada no gráfico 1. O registro desta série histórica para os anos avaliados mostra discreta flutuação e pequena redução da taxa ao final do período.

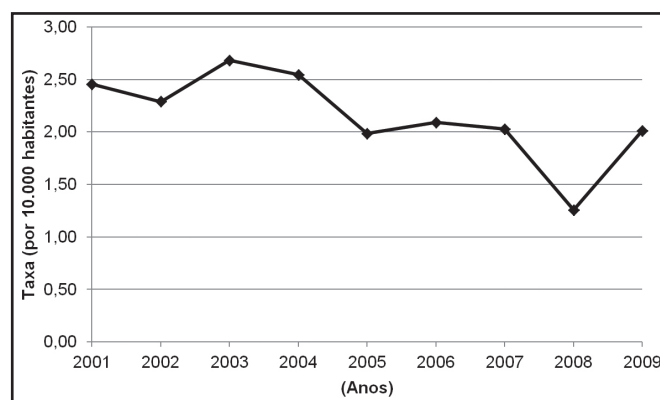


Gráfico 1 – Tendência temporal da taxa de detecção de casos de hanseníase.

Em relação às características sociodemográficas dos pacientes notificados (Tabela 1) registrou-se maior predomínio de casos entre os homens ($n = 347$; 53,2%). A faixa etária predominante variou entre os gêneros, registrando-se maior número de casos femininos entre 46 e 60 anos, com 109 casos (16,6%) e maior número de casos masculinos na faixa etária de 31 a 45 anos, com 101 casos (15,6%). Para o item raça/cor, observou-se predomínio da cor preta e parda, com 163 casos (25,0%) entre os homens, e 149 casos (22,7%) entre as mulheres. Quanto à escolaridade, destacou-se o fato de 62,3% ($n = 406$) dos pacientes notificados não terem alcançado o ensino médio, e 11% (72) do total declararem-se analfabetos.

A maior parte dos pacientes de hanseníase notificados pelo município era procedente de área urbana, com 294 casos (45,1%) no gênero masculino e 292 casos (44,8%) no feminino.

As principais características clínicas e epidemiológicas do grupo identificado são apresentadas na tabela 2. Em relação ao número de contatos, 154 casos (23,6%) entre os homens e 119 casos (18,2%)

nas mulheres, possuíam três a quatro contatos intradomiciliares. Verificou-se que 255 casos (39,1%) entre o gênero masculino e 165 casos (25,3%) entre o feminino, possuíam cinco ou mais lesões. Quanto à forma clínica da doença, a dimorfa revelou-se mais freqüente, com 188 casos (28,8%) entre os homens e 187 casos (28,6%) entre as mulheres. A maioria absoluta dos casos foi classificada como multibacilares. A avaliação das incapacidades físicas

revelou que 128 pacientes (19,6%) apresentavam algum grau de incapacidade já no momento do diagnóstico.

Na tabela 3 são apresentados os dados da análise bivariada (OR bruto) e multivariada (OR ajustado) entre as variáveis estudadas e

Tabela 1 – Características sociodemográficas de pacientes com hanseníase, segundo o sexo.

Características	Homens		Mulheres	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Idade (Anos)				
≤ 15	16	2,5	22	3,4
16-30	59	9,0	50	7,7
31-45	102	15,6	69	10,6
46-60	97	14,9	108	16,6
≥ 61	73	11,2	56	8,6
Raça/Cor				
Branca	112	17,2	105	16,1
Preta/Parda (Negra)	163	25,0	149	22,9
Amarela	28	4,2	17	2,6
Sem informações	44	6,7	34	5,2
Escolaridade				
Analfabetos	36	5,5	36	5,5
Ensino fundamental	186	28,5	148	22,7
Segundo grau	74	11,3	73	11,2
Superior	12	1,8	18	2,8
Sem informações	39	6,0	30	4,6
Local de residência				
Urbana	294	45,1	292	44,8
Rural	12	1,8	8	1,2
Sem informações	41	6,3	5	0,8

Tabela 2 – Características clínicas e epidemiológicas de pacientes com hanseníase, segundo o sexo.

Características	Homens		Mulheres	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Número de lesões				
≤ 2	88	13,4	124	19,0
3-4	4	0,6	16	2,4
≥ 5	255	39,1	165	25,3
Apresentação clínica				
Indeterminada	10	1,5	25	3,8
Tuberculoide	10	1,5	27	4,1
Dimorfa	188	28,8	187	28,6
Virchoviana	136	20,8	63	9,6
Sem informações	3	0,4	3	0,4
Classificação operacional				
Paucibacilar	20	3,0	52	7,9
Multibacilar	324	49,6	250	38,3
Sem informações	3	0,4	3	0,4
Sequelas				
Grau 0	248	38	256	39,2
Grau 1	59	9,0	33	5,0
Grau 2	28	4,2	8	1,2
Sem informações	12	1,8	8	1,2
Numero de contatos domiciliares				
≤ 2	120	18,4	121	18,5
3-4	154	23,6	119	18,2
≥ 5	68	10,4	63	9,6
Sem informações	4	0,6	3	0,4

Tabela 3 – Associação entre variáveis e sequelas ao diagnóstico de hanseníase.

Variáveis	Sequelas		p- valor	OR bruta (CI95%)	OR Ajustada* (CI95%)
	I ou II	Nenhuma			
Gênero					
Masculino	87	248	<0,001	2,19 (1,43-3,37)	2,52 (1,57-4,04)
Feminino	41	256		1,0	1,0
Idade (Anos)					
> 45	81	238	0,001	1,93 (1,27-2,93)	1,77 (1,12-2,81)
≤ 45	47	266		1,0	1,0
Escolaridade (Anos concluídos)					
≤ 8	98	297	<0,001	3,45 (1,88-6,43)	2,73 (1,50-4,98)
> 8	15	157		1,0	1,0
Número de contatos domiciliares					
≥ 5	36	92	0,016	1,77 (1,11-2,84)	1,70 (1,03-2,81)
< 5	90	408		1,0	1,0
Número de lesões					
≥ 5	102	302	<0,001	2,62 (1,61-4,30)	1,14 (0,67-1,96)
< 5	26	202		1,0	1,0
Classificação operacional					
Multibacilar	127	434	<0,001	25,55 (3,79-500,55)	9,49 (1,28-70,52)
Paucibacilar	1	69		1,0	1,0

*Análise multivariada por regressão logística.

a presença de algum grau de incapacidade ao diagnóstico. Os resultados mostram que houve maiores chances de incapacidade em pacientes masculinos, maiores de 45 anos, com escolaridade igual ou inferior a oito anos, com cinco ou mais contatos domiciliares e aqueles classificados como multibacilares.

DISCUSSÃO

O presente estudo permitiu identificar o comportamento de identificação da hanseníase em uma área endêmica do país. Ao longo do período estudado, as taxas de incidência elevadas e com apenas discretas flutuações de um ano para o outro destacam a dificuldade de controle da doença, que se mantém acima da meta de eliminação da hanseníase proposta pela OMS (< 1 caso/10 mil habitantes). Esse resultado está em consonância com outros registros da literatura nacional^{7,8}.

O acompanhamento das variações espaciais, temporais e das diferenças entre países e também dentro de um mesmo país é essencial na avaliação de tendência da hanseníase e auxilia para tomada de decisões. As informações atuais mostram que alguns países apresentam tendência crescente de detecção, enquanto que outros possuem tendência decrescente ou de estabilização sendo difícil realizar previsão definitiva dessa dinâmica nos próximos anos⁹. Esse dado reforça a importância de investigações epidemiológicas que possam subsidiar um cuidado mais efetivo.

Em relação às variáveis sociais e demográficas verificou-se que os portadores e ex-portadores de hanseníase se encontravam na faixa etária entre 31 e 60 anos, refletindo maiores riscos de comprometimento da dinâmica econômica familiar, em decorrência dos efeitos que a doença exerce, ao considerar que a população economicamente ativa é mais afetada^{7,10}. É preciso, porém, manter a vigilância sobre os estratos mais jovens da população, porque a identificação de muitos casos em menores de 15 anos pode ser um indicador de aumento de portadores bacilíferos sem tratamento nas comunidades, o que traduz ações reduzidas de controle da doença¹¹.

Quanto à variável sexo, neste estudo, predominou o masculino com diferenças numéricas reduzidas entre homens e mulheres. A literatura apresenta resultados divergentes em relação à prevalência da hanseníase segundo o sexo^{5,12}. Alguns autores afirmam que o maior contato social entre homens e sua frequente exposição a ambientes de risco contribui para elevar o número de casos¹⁰, enquanto que a menor preocupação com a estética corporal e falta de políticas específicas para esse público pode contribuir na deficiência do diagnóstico, o que justificaria o predomínio do sexo feminino em alguns estudos⁸. Outros autores¹² afirmam que a preponderância da doença no sexo masculino não é universal e que quando relacionados às reações hanseníase o sexo feminino, gravidez e amamentação são fatores de risco para a ocorrência, ressaltando a característica imunológica e genética presente na doença¹³.

A variável raça/cor relevou maior predomínio de negros (pretos e pardos), mas sem um gradiente significativo com os brancos. Em princípio esse achado apenas reproduz o processo histórico de colonização, miscigenação, movimentos migratórios, dinâmica de ocupação territorial e organização espacial, aspectos já apontados em outros estudos^{3,14,15}.

O predomínio de pessoas com baixa escolaridade entre os portadores de hanseníase estudados é similar aos resultados de outros estudos^{5,16}. Esta variável é um indicador indireto de condições sociais e os resultados refletem a relevância deste aspecto para o controle da doença. O grau de conhecimento, acesso ao serviço de saúde, compreensão das orientações quanto ao tratamento e medidas de prevenção se vinculam à capacidade de autocuidado e ao número de anos estudados^{5,17}.

Dois outros achados que merecem destaque neste estudo são referentes ao número de lesões e a classificação operacional. Sobre o número de lesões deve ser lembrado que o aparecimento das lesões é o que determina, na maioria das vezes, a procura dos serviços de saúde pelos portadores, ainda que alguns pacientes multibacilares possam não desenvolver lesões e comportarem-se como foco transmissor da doença⁸. O registro de que mais da metade dos pacientes possuía cinco ou mais lesões deve ser motivo de alerta para os serviços de saúde. A elevada proporção de pacientes multibacilares observada neste estudo também é um achado preocupante já registrado em outros estudos^{5,12}, mas não observado universalmente¹⁸. Ambas as variáveis, também associadas a maiores chances de seqüelas podem ser indicadoras de dificuldade de acesso e/ou diagnóstico.

Quanto às formas clínicas, os resultados são compatíveis com outros estudos^{5,12,19}. As mais comuns no grupo estudado (dimorfa e virchowiana) são reconhecidas pelo grande poder de transmissibilidade e elevado índice de incapacidade residual. Esses dados devem ser notadamente discutidos entre profissionais de saúde como estratégia de sensibilização para diagnóstico e abordagem precoces.

No momento do diagnóstico, percentual importante de pacientes (19,6%) se apresentou com algum grau de incapacidade física. Esse percentual é superior ao observado em outro estudo realizado no mesmo estado²⁰. Todavia, é inferior aos percentuais apresentados em outros estudos^{21,22}. A variação observada pode denotar maior vigilância e cuidado em relação aos pacientes mais gravemente acometidos nos locais de menor percentual de seqüelas e/ou diagnósticos tardios para os locais onde as sequelas residuais são mais prevalentes. É importante destacar ainda que algumas incapacidades se instalam algum tempo após a conclusão do tratamento, quando os pacientes não são adequadamente orientados a preveni-las. As neuropatias são bastante frequentes nesses pacientes e demandam expressivos cuidados clínicos e fisioterápicos. Entretanto, não é forçoso supor que tais pacientes não recebem os cuidados necessários, pois integram as parcelas mais pobres da sociedade, historicamente excluídas, em consonância com o apontamento de outro estudo²³. Considerando que este aspecto não foi objeto do presente estudo, outras pesquisas serão necessárias para abordar essa questão.

Neste estudo, as variáveis que se mostraram associadas a seqüelas residuais (grau I ou II) foram: gênero masculino, idade superior a 45 anos, escolaridade igual ou inferior a oito anos, presença de cinco ou mais contatos domiciliares e o fato de ser multibacilar. As variáveis identificadas são marcadores de precário autocuidado e/ou marcadores de baixo nível socioeconômico. Corrêa, Ivo e Honer²⁴ apontam que a escolaridade, um marcador indireto de condição social, é um fator determinante na incidência de incapacidades, já que a incidência piora quando o portador é anal-

fabeto, sendo que quanto maior o grau de escolaridade, maior a probabilidade de melhora. É razoável assumir que as variáveis associadas com algum grau de incapacidade não denotam aspectos específicos da doença, mas alertam os profissionais de saúde para a necessidade de valorização da vulnerabilidade social dos pacientes de hanseníase, antes e após o tratamento.

Particularmente em relação à classificação operacional, este estudo mostrou que ser um portador multibacilar está associado a uma chance nove vezes maior (OR = 9,49; IC95% = 1,28-70,52) em desenvolver algum grau de incapacidade física. Outros autores também registraram que a classificação operacional multibacilar possui maior relação com a presença de incapacidades^{18,21}. Esses mesmos autores destacam que muitos pacientes assim classificados desenvolverão alguma reação ou lesão neural e que esse fato pode significar detecção tardia da doença.

Os resultados observados apontam, em última análise, a capacidade diagnóstica dos serviços municipais de saúde para a detecção de casos da hanseníase. Esses resultados traduzem uma detecção tardia, provavelmente resultante muito mais de demandas espontâneas (buscas passivas)¹⁷. É possível inferir ainda que a descentralização das ações de controle da doença preconizadas para as equipes da Estratégia de Saúde da Família, ainda é restrita, pois as taxas de detecção de casos permaneceram relativamente estáveis no período estudado. O processo de integração das ações de controle da hanseníase nos serviços de atenção primária tende a produzir melhores resultados e solidificar o controle da doença. Entretanto, alguns desafios surgem em decorrência da autonomia dos municípios brasileiros em organizar os serviços de saúde, e muitos apresentam dificuldades político-administrativas, que se refletem na desestruturação de serviços e programas de saúde^{25,26}.

Em outras palavras, ainda que as questões ligadas ao nível social e econômico impliquem em maiores riscos individuais e familiares, não se pode desprezar a influência que a organização e a estruturação do Sistema Único de Saúde assumem em cada município. Aspectos como a falta de médicos em determinadas áreas ou avaliações com o especialista muito demoradas podem ser variáveis que favorecem novos contatos, mantendo todo o ciclo de contágio.

Diante dos resultados encontrados, é necessário que o município promova e intensifique a descentralização das ações de controle da doença, desenvolva programas de capacitação para as equipes multiprofissionais da Estratégia de Saúde da Família (ESF) e estimule a busca ativa de novos casos. Também é importante que sejam desenvolvidas ações de acompanhamento durante e após o tratamento, com o objetivo de prevenir incapacidades físicas, manter o controle dos contatos intradomiciliares e consolidar o sistema de vigilância sobre a doença. Há necessidade ainda de se desenvolver estratégias práticas e inovadoras que atendam as necessidades assistenciais dos grupos especiais, carentes, marginalizados e isolados geograficamente.

As ações do programa nacional de controle da hanseníase têm se mostrado efetivas e alguns autores sugerem que uma taxa de detecção elevada pode traduzir melhor acesso ao nível da atenção primária²⁷. Entretanto os resultados não traduzem uma integração uniforme das ações de controle na atenção primária em todo o país. Aspectos como baixa capacitação e desinformação dos gestores municipais, dificuldades na referência dos casos e a visão

dos centros especializados como principais responsáveis pelo tratamento da doença já foram apontados como dificultadores do controle da hanseníase^{25,26}.

Destaca-se que o valor de pesquisas desta natureza reside em possibilitar o retorno imediato à comunidade que originou os dados. No caso na hanseníase, a distribuição espacial diferenciada em todo território nacional reflete, além dos aspectos socioeconômicos, a ausência de conhecimento e ações sistematizadas dos gestores de saúde e revela ainda a complexidade dos fatores, naturais e sociais envolvidos no seu controle^{3,28}.

Naturalmente, as limitações do processo de coleta de dados, restrito aos prontuários e fichas de notificação, que ainda apresentam considerável contingente de informações faltosas, comprometem algumas inferências. A restrição geográfica do estudo pode ser entendida também como um limitante do processo de generalização. Outro aspecto a ser destacado é que este estudo não analisou detalhadamente a apresentação clínica da hanseníase e estudo recente conduzido em Minas Gerais mostrou que os fatores de risco mais associados à presença de incapacidades ao diagnóstico, em ordem decrescente de importância, foram: forma clínica virchoviana, forma clínica dimorfa, presença de mais de um nervo acometido e forma clínica tuberculoides²⁹. Todavia, espera-se que este estudo possa fomentar discussões acerca de estratégias para alcançar novas pesquisas e metas mais audaciosas e voltadas aos princípios de equidade e justiça social, preconizados pelo Sistema Único de Saúde do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Weekly Epidemiol Record 2009;84(33):333-40.
2. Corrêa RGCF, Aquino DMC, Caldas AJM, et al. Epidemiological, clinical, and operational aspects of leprosy patients assisted at a referral service in the state of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;45(1):89-94.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Distribuição da Hanseníase no Brasil. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2012. [Citado 2012 abr. 24]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31200
4. Lana FCF, Amaral EP, Lanza FM, et al. Hanseníase em menores de 15 anos no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, Brasil. *Rev Bras Enferm* 2007;60(6):696-700.
5. Miranzi SSC, Pereira LHM, Nunes AA. Perfil epidemiológico da hanseníase em um município brasileiro, no período de 2000 a 2006. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43(1):62-7.
6. Ministério da Saúde. Sistema de informação de agravos de notificação. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. p. 63.
7. Sanches LAT, Pittner E, Sanches HF, et al. Detecção de casos novos de hanseníase no município de Prudentópolis, PR: uma análise de 1998 à 2005. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007;40(5):541-5.
8. Melão S, Blanco LFO, Mounzer N, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase no extremo sul de Santa Catarina, no período de 2001 a 2007. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44(1):79-84.
9. Ministério da Saúde. Estratégia de Eliminação da Hanseníase. Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da Hanseníase, 2011-2015. Brasília: Organização Mundial de Saúde; 2010.
10. Silva AR, Matos WB, Silva CCB, et al. Hanseníase no município de Buriticupu, estado do Maranhão: busca ativa de casos na população adulta. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43(6):691-4.

11. Ferreira IN. Busca ativa de hanseníase na população escolar e distribuição da endemia no município de Paracatu – MG. Tese de doutorado. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2008.
12. Lima HMN, Sauaia N, Costa VRL, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase atendidos em Centro de Saúde em São Luís, MA. *Rev Bras Clin Med* 2010;8(4):323-7.
13. Batista ES, Campos RX, Queiroz RCG, et al. Perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em Campos dos Goytacazes, RJ. *Rev Bras Clin Med* 2011;9(2):101-6.
14. Lima LS, Jidão FRS, Fonseca RNM, et al. Caracterização clínica-epidemiológica dos pacientes diagnosticados com hanseníase no município de Caxias, MA. *Rev Bras Clin Med* 2009;7(1):74-83.
15. Mello RS, Popoaski MCP, Nunes DH. Perfil dos pacientes portadores de Hanseníase na Região Sul do Estado de Santa Catarina no período de 01 de janeiro de 1999 a 31 de dezembro de 2003. *ACM Arq Catarin Med* 2006;35(1):29-36.
16. Amaral EP, Lana FCF. Análise espacial da hanseníase na microrregião de Almenara, MG, Brasil. *Rev Bras Enferm* 2008;61(Esp):701-7.
17. Rodrigues-Júnior AL, Ó VT, Motti VG. Estudo espacial e temporal da hanseníase no estado de São Paulo, 2004-2006. *Rev Saúde Pública* 2008;42(6):1012-20.
18. Ramos JMH, Souto FJD. Incapacidade pós-tratamento em pacientes hansenianos em Várzea Grande, Estado de Mato Grosso. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43(3):293-7.
19. Resende DM, Souza MR, Santana CF. Hanseníase na atenção básica de saúde: principais causas da alta prevalência de hanseníase na cidade de Anápolis - GO. *Hansen Int* 2009;34(1):27-36.
20. Gonçalves SD, Sampaio RF, Antunes CMF. Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase. *Rev Saúde Pública* 2009;43(2):267-74.
21. Mantellini GG, Gonçalves A, Padovani CR. Incapacidades físicas em hanseníase: coisa do passado ou prioridade na prevenção? *Hansen Int* 2009;34(1):33-9.
22. Deepak S. Answering the rehabilitation needs of leprosy affected persons in integrated setting through primary health care services and community based rehabilitation. *Indian J Lepr* 2003;75(2):127-42.
23. Goulart IB, Dias CM, Oliveira ACS, et al. Grau de incapacidade: indicador de prevalência oculta e qualidade do programa de controle de hanseníase em um centro de saúde-escola no município de Uberlândia - MG. *Hansen Int* 2002;27(1):5-13.
24. Corrêa CMJ, Ivo ML, Honer MR. Incapacidades em sujeitos com hanseníase em um centro de referência do centro-oeste brasileiro entre 2000-2002. *Hansen Int* 2006;31(2):21-8.
25. Dias CR, Pedrazzani ES. Políticas públicas na hanseníase: contribuição na redução da exclusão social. *Rev Bras Enferm* 2008;61(Esp):753-6.
26. Helene LMF, Pedrazzani ES, Martins CL, et al. Organização de serviços de saúde na eliminação da hanseníase em municípios do Estado de São Paulo. *Rev Bras Enferm* 2008;61(Esp):744-52.
27. Penna ML, de Oliveira ML, Penna GO. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Lepr Rev* 2009 Sep;80(3):332-44.
28. Lockwood DN, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ* 2005;83(3):230-5.
29. Moschioni C, Antunes CM, Grossi MA, et al. Risk factors for physical disability at diagnosis of 19,283 new cases of leprosy. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43(1):19-22.

O impacto da doença crônica no cuidador*

The impact of chronic disease on caregivers

Hellen Pimentel Ferreira¹, Lourdes Conceição Martins², Alfésio Luís Ferreira Braga², Maria Lúcia Bueno Garcia³

*Recebido do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Apesar da grande importância do cuidador no processo saúde-doença do portador de doença crônica, poucos estudos analisam os efeitos ou seu impacto sobre o cuidador. O objetivo deste estudo foi investigar o impacto da doença crônica na vida do familiar cuidador do paciente crônico.

MÉTODO: Noventa e nove cuidadores responderam a um questionário sobre o impacto da doença crônica em seus sentimentos e em sua rotina diária. Foram testadas associações entre as variáveis dependentes (Questionário: Impacto da Doença Crônica) e variáveis independentes (dados do Questionário Sócio-Demográfico).

RESULTADOS: O perfil destes cuidadores é de predomínio de filhos (57,6%) ou cônjuges (31,3%), do sexo feminino (74,7%), faixa etária até 53 anos (69,7%), nível superior (43,4%), casados (58,6%) e procedentes da região Sudeste do país (63,6%). A melhor resposta adaptativa ao impacto da doença crônica foi nos indivíduos procedentes da região Nordeste do Brasil e pior nos cuidadores procedentes da região Sul.

CONCLUSÃO: A doença crônica exerce sofrimento para os cuidadores, afetando sua qualidade de vida, fato geralmente negligenciado e por vezes, demanda tratamento por profissionais da saúde.

Descritores: Cuidadores, Doença crônica, Família, Questionários.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Despite the great importance of the caregiver in the health-illness process of patients with chronic disease, few studies analyze the effects or impact of disease on the caregiver. The objective of this study was to investigate the impact of chronic disease in life of the family caregiver of the chronic patient.

METHOD: Ninety-nine caregivers answered a questionnaire about the impact of chronic disease in their feelings and daily routine. It was tested the associations between the dependent variables (Survey: Impact of Chronic Disease) and independent variables (data from the Socio-Demographic Questionnaire).

RESULTS: The profile of caregivers is predominantly of children (57.6%) or spouses (31.3%), female (74.7%), up to age 53 years (69.7%), complete college (43.4%), married (58.6%) and from the region Southeast of the country (63.6%). The best adaptive response to the impact of chronic disease was of individuals from the Northeast region of Brazil and the worst in caregivers coming from the South.

CONCLUSION: The chronic disease bring suffering to caregivers, affecting their quality of life, a fact often overlooked and that sometimes demand treatment by health professionals.

Keywords: Caregivers, Chronic disease, Family, Questionnaires.

INTRODUÇÃO

O progressivo aumento da expectativa de vida da população no mundo atual permitiu o crescente número de portadores de doenças crônicas incuráveis. Essas por sua vez, geram em seus portadores perdas sucessivas da independência e autocontrole necessitando frequentemente de cuidadores. A literatura apresenta vários estudos com enfoque no paciente e seus vários aspectos psicológicos, socioeconômicos e funcionais do adoecimento como ansiedade, tristeza, irritação, desconforto, insegurança, depressão, dor, sofrimento, medo, limitação física/mental, até vivência de um luto, assim como a difícil aceitação da própria doença¹⁻⁵. Como consequência, no decurso da doença, várias adaptações são necessárias nos campos profissional, pessoal e familiar deste paciente².

Os significados das doenças crônicas não pertencem exclusivamente ao indivíduo doente, é também propriedade de seus familiares e de sua rede social. Estes significados que são compartilhados, de forma direta ou indireta, acabam influenciando o curso da doença. Eles podem auxiliar na redução ou aumento dos sintomas, no exagero ou na diminuição das dificuldades, ou ainda nos impedimentos ou facilidades relativas ao tratamento⁶. A

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

2. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Católica de Santos. São Paulo, SP, Brasil

3. Disciplina de Clínica Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 24 de janeiro de 2012

Aceito para publicação em 25 de abril de 2012

Fontes de fomento: CAPES

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Lúcia Bueno Garcia

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Av. Dr. Arnaldo, 455

01246-903 São Paulo, SP.

Fone/Fax: 55 (11) 3064-2744

E-mail: gajugu@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

rotina da família pode sofrer alterações por conta das orientações médicas, como mudança na dieta e outras restrições indicadas. Esses fatores demandam um novo modo de se relacionar com essa pessoa, que agora assume na família um novo papel, o de doente. Apesar desses fatos, poucos estudos analisam os efeitos ou impacto da doença sobre o cuidador.

O papel de cuidar é desgastante, por conta disso, conhecer quem são os cuidadores e a situação em que eles se encontram, pode ajudar a se pensar em formas de atenuar esse desgaste, prevenindo problemas de saúde física e emocional, o que tem efeito na melhora da qualidade de vida tanto do paciente quanto do cuidador^{4,7,8}.

Muitas vezes, o familiar doente é quem elege o seu cuidador principal. Sendo que o relacionamento prévio ao aparecimento da doença crônica tem grande influência nessa escolha, esta vivência aponta quem cuidará e como será este cuidado⁹.

Em comparação à população geral, cuidadores de portadores de doença crônica apresentam significativamente mais sintomas de distúrbios do humor como ansiedade e depressão¹¹. O estado civil, gênero e a idade são fatores relacionados de forma mais significativa aos sintomas depressivos que o fato de ser ou não cuidador, pois os cuidadores mais velhos e os solteiros demandam mais atenção e ajuda no que concerne ao seu estado emocional¹¹. Além dos sintomas depressivos, o cuidador de um portador de doença crônica apresenta mais sintomas de ansiedade que a população geral¹⁰ e maiores níveis de estresse¹¹.

Esse novo modo de viver traz consequências para a vida desses sujeitos, despertando aspectos psicológicos relacionados à doença e à sua vivência. Perceber que não é possível separar o psíquico do orgânico é muito importante³, pois o processo saúde-doença perpassa não apenas o aspecto biológico, mas envolve também o contexto social, político e cultural do indivíduo, incluindo sua família¹². Assim sendo, uma visão holística do componente biopsicossocial se faz necessária para melhor compreensão, tratamento e melhora da qualidade de vida do paciente e aqueles que o cercam, como cuidadores que são parceiros do paciente nesta jornada.

A subjetividade é parte integrante do todo da doença e sua manifestação se dá por meio de seus aspectos psicológicos, como por exemplo, os comportamentos e pensamentos, os desejos, a fala, as fantasias e lembranças, os conflitos, o estilo de vida e o estilo de adoecer³.

Avaliar o impacto da doença crônica no cuidador exige alguns cuidados. A escolha de um questionário como instrumento de coleta de dados, foi baseada em algumas características desta ferramenta. O instrumento de avaliação deve possibilitar a obtenção do desfecho da pesquisa, ter facilidade de aplicação, confiabilidade e reprodutibilidade sem a interferência do pesquisador, além de permitir interrogar um elevado número de pessoas num espaço de tempo relativamente curto¹³. Questionários podem ser aplicados através de um pesquisador ou equipe treinados ou podem ser autoaplicados.

Os objetivos deste estudo foram investigar o impacto da doença crônica na vida do familiar cuidador do paciente crônico, bem como verificar as alterações na vida do cuidador decorrentes do convívio com a doença e os sentimentos do cuidador decorrentes do convívio com a doença.

MÉTODO

Estudo transversal através de aplicação de questionário elaborado para pesquisa do impacto da doença crônica em familiares cuidadores de pacientes portadores de afecções incuráveis limitantes da Clínica Geral em São Paulo.

Os critérios de inclusão dos cuidadores foram ter 20 anos ou mais e ser familiar cuidador de paciente do Sistema Único de Saúde (SUS) matriculado Ambulatório de Clínica Médica Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ACMG-HC-FMUSP), portador de doença crônica degenerativo-metabólica incurável não neoplásica por mais de três meses e com independência funcional limitada (score > 50% na Escala de Performance Karnofsky¹⁴ ou score < 2 na Escala de Performance ECOG)¹⁵.

Os critérios de exclusão foram responder a menos que 50% das perguntas e apresentar tempo de resposta ao questionário menor que 5 minutos, considerando que este é um tempo pequeno para responder as 76 perguntas que compunham o instrumento.

Todos os cuidadores familiares que aguardavam a consulta médica ambulatorial no ACMG-HC-FMUSP no período da tarde de 2^a a 6^a feira, de novembro de 2007 a junho de 2008 e que atendiam aos critérios de inclusão foram abordados e convidados a participar do estudo. Todos os participantes que concordaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Como base para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se que cada cuidador teria 50% de chance de impacto positivo ou negativo da doença crônica, poder do teste 80% e nível de significância de 5%, chegando a um número mínimo de 74 cuidadores. A esse valor acrescentou-se 30% devido a possíveis perdas, tendo-se obtido um tamanho amostral mínimo final de 96 cuidadores^{16,17}.

O HC-FMUSP é o maior hospital público da América Latina, de complexidade terciária com 2272 leitos em seu complexo hospitalar. O ambulatório de Clínica Geral apresenta atendimento estimado em torno de 4000 pacientes/mês¹⁸. O Ambulatório de Clínica Médica Geral (ACMG) é um ambulatório de pacientes crônicos do Serviço de Clínica Geral (SCG). Os tipos de doenças mais prevalentes no ACMG são complexas, inclusive com falências múltiplas de órgãos, com predomínio de afecções cardiovasculares, pulmonar e metabólica (diabetes, nefropatias, hepatopatias, dislipidemias, obesidade, endocrinopatias), depressão, artropatias degenerativas e inflamatórias; doenças estas crônicas e progressivas, com importante impacto econômico, político e social. Escolheu-se como sujeitos da pesquisa cuidadores familiares de pacientes crônicos de um ambulatório de Clínica Geral, por objetivar o estudo do impacto psicológico nos sentimentos e comportamentos abrangendo cuidadores de pacientes de várias doenças crônicas e não de uma doença específica.

O SCG possui um grupo multidisciplinar composto de psicólogos, médicos, enfermeiros, assistentes sociais, auxiliares de enfermagem, técnicos de enfermagem, na tentativa de manter um atendimento pluralmente ativo, objetivando melhor resposta terapêutica e qualidade de vida do paciente e seus cuidadores. Todos os profissionais de saúde que trabalham na Clínica Médica Geral têm contato com pacientes portadores de doenças crônicas e seus cuidadores.

Instrumento de avaliação

Foram construídos dois instrumentos de investigação: o Questionário Sócio-Demográfico (QSD) e o Questionário Impacto da Doença Crônica (IDC). Ambos autoaplicados e respondidos individualmente, sem interferência do pesquisador.

O QSD apresenta os seguintes dados: sexo, estado civil, região do Brasil de procedência, tempo de diagnóstico da doença, idade, escolaridade, grau de parentesco e morbidades (sistemas orgânicos acometidos).

O IDC considera alterações positivas decorrentes do convívio com a doença, além de levar em consideração aspectos relativos aos temas morte e vida sexual, que são deixados de lado pelos instrumentos citados. Sendo este um dos fatores determinantes para a criação de um novo instrumento, pois os questionários validados não atendiam aos objetivos do estudo.

O questionário apresenta 45 itens distribuídos em seis domínios: reações ao diagnóstico, comportamentos de risco e alterações de sentimentos, relacionamentos interpessoais, cuidado pessoal, programação do dia a dia e sinais de depressão.

O IDC é estruturado e fechado, com três tipos de opções de respostas: “sim / não sei / não”, “mais frequente / menos frequente / não alterou” e “sempre / às vezes / nunca”. Os dados foram computados como variáveis categóricas positiva, indiferente e negativa.

Análise estatística

Observaram-se as associações existentes entre os 45 itens do IDC em relação aos 8 itens do QSD. Os resultados obtidos foram testados através do teste do Qui-quadrado, que testa associações entre duas variáveis¹⁹. Esta análise foi efetuada por meio do pacote estatístico SPSS versão 15.

Estudo aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) (Processo n° 0544/07).

RESULTADOS

Foram abordados 350 indivíduos. Destes, 115 aceitaram o convite de participar do estudo e responderam o questionário. Noventa e nove cuidadores atenderam a todos os critérios de inclusão e de exclusão e foram arrolados no estudo.

O perfil desses cuidadores é de predomínio de filhos ou cônjuges, do sexo feminino, faixa etária até 53 anos, nível superior, casados, procedência da região Sudeste do país e cuidadores de pacientes com apenas um sistema orgânico acometido, com tempo de diagnóstico médio de 8 anos, sendo o mínimo de um ano e o máximo de 86 anos de diagnóstico (Tabela 1).

Análise das associações

A primeira associação é em relação ao sexo. Encontra-se menor intensificação dos sentimentos afetivos e menor alteração da introversão em relação aos sentimentos afetivos por parte dos homens (Tabela 2). Quanto ao estado civil, a comparação entre os grupos demonstrou que os casados apresentaram menor arrependimento em relação ao diagnóstico e menor atraso no trabalho e/ou escola após o convívio com a doença do paciente. Os divorciados sentiram menos desespero ao saber do diagnóstico. O viúvo e o solteiro não apresentaram diferenças de sentimentos em relação aos outros estados civis (Tabela 3).

Tabela 1 – Perfil da amostra estratificado pelas variáveis independentes.

Variáveis	Nº	%	
Sexo	Masculino	25	25,3
	Feminino	74	74,7
Estado civil	Solteiro	28	28,3
	Casado	58	58,6
	Divorciado	5	5,1
	Viúvo	7	7,1
Faixa etária	< 39 anos	39	39,4
	40 < I < 53	30	30,3
	54 < I < 62	23	23,2
Escolaridade	> 63 anos	7	7,1
	Até ensino fundamental	37	37,4
	Até ensino médio	19	19,2
Parentesco	Com ensino Superior	43	43,4
	Esposo(a)	31	31,3
Procedência	Filho(a)	57	57,6
	Irmão(ã)	5	5,1
Tempo de diagnóstico (anos)	Outros tio(a)/sobrinho(a)/nora/sogro(a)	5	5,1
	Sudeste	63	63,6
	Nordeste	22	22,2
Sistemas acometidos	Sul	4	4,0
	Até 3	23	23,2
	Entre 3 e 5	31	31,3
	Entre 5 e 10	15	15,2
	Mais que 10	30	30,3
	Um sistema acometido	76	76,8
	Mais de um sistema acometido	23	23,2

Tabela 2 – Frequência de respostas em relação ao sexo.

		Negativo	Indiferente	Positivo
		(Valores expressos em %)		
Existe uma intensificação dos sentimentos afetivos (p = 0,03)	Masculino	4,2	62,5	33,3
	Feminino	11,3	32,4	56,3
Com a doença, guarda as coisas dentro de si (p = 0,05)	Masculino	16	60	24
	Feminino	42,5	37	20,5

Tabela 3 – Frequência de respostas em relação ao estado civil.

		Negativo	Indiferente	Positivo
		(Valores expressos em %)		
Sentiu-se desesperado(a) quando soube do diagnóstico (p = 0,04)	Solteiro	46,4	0	53,6
	Casado	41,4	0	58,6
	Divorciado	40,0	0	60,0
	Viúvo	42,9	14,3	42,9
Sentiu arrependimento quando soube do diagnóstico (p = 0,03)	Solteiro	22,2	0	77,8
	Casado	15,8	5,3	78,9
	Divorciado	40,0	0	60,0
	Viúvo	0	33,3	66,7
Com a doença, se atrasa mais para o trabalho/escola (p = 0,05)	Solteiro	25,0	0	75,0
	Casado	15,8	1,8	82,5
	Divorciado	0	20,0	80,0
	Viúvo	42,9	0	57,1

No tocante à faixa etária, verificou-se que quanto maior a idade do cuidador, menor impacto de sentimentos em relação à doença e seu diagnóstico. Os cuidadores acima de 63 anos apresentaram menor intensificação de sentimentos afetivos e menos introversão (Tabela 4).

Em relação à escolaridade, os cuidadores com ensino médio passeiam menos e alteram menos os horários das refeições e sua introversão de sentimentos depois do convívio com a doença (Tabela 5).

Quanto ao parentesco, os cuidadores na situação de irmão apresentam a maior alteração da programação das atividades do dia a dia depois da doença; 100% dos cuidadores com menor grau de parentesco (tio(a), sobrinho(a), genro/nora e sogro(a)) não apresentam alteração da frequência de relações sexuais, sendo que irmãos e esposos foram os que depois da doença mais diminuíram a frequência de relações sexuais (Tabela 6).

A procedência foi analisada por regiões Sudeste, Nordeste e Sul do Brasil. Percebeu-se que a maioria dos cuidadores nordestinos apresentou aumento nas seguintes variáveis: cuidar dos outros, alteração do seu horário de sono, cuidado com sua aparência, frequência de passeios, quantidade de relações sexuais. Os cuidadores da região Sul apresentam respostas opostas aos cuidadores nordestinos em todos os itens citados e ainda sentem maior tristeza pelo familiar com a doença, também apresentando maior

Tabela 4 – Frequência de respostas em relação à faixa etária.

		Negativo	Indiferente	Positivo
		(Valores expressos em %)		
Existe uma intensificação dos sentimentos afetivos (p < 0,001)	< 39 anos	2,6	34,2	63,2
	40 < N < 53	27,6	37,9	34,5
	54 < N < 62	0	42,9	57,1
Com a doença, guarda as coisas dentro de si (p = 0,04)	< 63 anos	0	71,4	28,6
	< 39 anos	41,0	43,6	15,4
	40 < N < 53	36,7	30,0	33,3
	54 < N < 62	36,4	40,9	22,7
	< 63 anos	0	100,0	0

Tabela 5 – Frequência de respostas em relação à escolaridade.

		Negativo	Indiferente	Positivo
		(Valores expressos em %)		
Com a doença, guarda as coisas dentro de si (p = 0,05)	Até ensino fundamental	33,3	38,9	27,8
	Até ensino médio	15,8	47,4	36,8
	Superior	46,5	44,2	9,3
Passeia mais que antes (p = 0,04)	Até ensino fundamental	38,9	41,7	19,4
	Até ensino médio	55,6	27,8	16,7
	Superior	18,6	44,2	37,2
Com a doença, mudou os horários das refeições (p = 0,05)	Até ensino fundamental	51,4	10,8	37,8
	Até ensino médio	26,3	0	73,7
	Superior	51,2	2,3	46,5

índice de introversão de sentimentos e maior desejo de estar morto. Os procedentes da região Sudeste apresentaram respostas intermediárias em todos os quesitos quando comparados aos nordestinos e sulistas (Tabela 7).

No tocante ao número de comorbidades dos pacientes, foi estratificado em um sistema orgânico acometido ou mais que um sistema acometido. Os cuidadores de pacientes com acometimento de mais que um sistema apresentou mais paciência em relação ao familiar com a doença (Tabela 8).

O único sentimento que se mostrou significativo em relação ao tempo de diagnóstico foi o pensamento de suicídio, que foi mais intenso quando o tempo de diagnóstico da doença tinha até 3 anos (Tabela 9).

Tabela 6 – Frequência de respostas em relação ao parentesco.

		Negativo	Indiferente	Positivo
		(Valores expressos em %)		
Frequência das relações sexuais (p = 0,02)	Esposo(a)	41,9	38,7	19,4
	Filho(a)	21,4	67,9	10,7
	Irmão(ã)	60	40	0
	Outros	0	100	0
Alteração na programação das atividades do dia a dia (p = 0,04)	Esposo(a)	46,7	20	33
	Filho(a)	56,1	1,8	42,1
	Irmão(ã)	60	20	20
	Outros	20	0	80

Tabela 7 - Frequência de respostas em relação à procedência.

		Negativo	Indiferente	Positivo
		(Valores expressos em %)		
Com a doença, cuida dos outros mais que antes (p = 0,04)	Sudeste	54,0	38,1	7,9
	Nordeste	68,2	18,2	13,6
	Sul	50,0	0	50
Fica triste pelo familiar com a doença (p = 0,05)	Sudeste	61,0	37,3	1,7
	Nordeste	55,0	30,0	15
	Sul	66,7	0	33,3
Com a doença, guarda as coisas dentro de si (p < 0,01)	Sudeste	38,7	46,8	14,5
	Nordeste	18,2	31,8	50
	Sul	50,0	50,0	0
Deseja estar morto (p = 0,02)	Sudeste	0	90,0	10
	Nordeste	4,5	81,8	13,6
	Sul	25,0	75,0	0
Cuida da aparência mais que antes (p = 0,02)	Sudeste	12,9	59,7	27,4
	Nordeste	4,5	27,3	68,2
	Sul	25,0	50,0	25
Frequência das relações sexuais (p = 0,02)	Sudeste	24,2	67,7	8,1
	Nordeste	40,9	36,4	22,7
	Sul	75,0	25,0	0
Passear (p = 0,01)	Sudeste	25,8	50,0	24,2
	Nordeste	42,9	19,0	38,1
	Sul	100,0	0	0
Alterou do horário de sono (p = 0,02)	Sudeste	38,1	7,9	54
	Nordeste	59,1	4,5	36,4
	Sul	25,0	50,0	25

Tabela 8 – Frequência de respostas em relação ao número de sistemas acometidos.

		Negativo	Indiferente	Positivo
		(Valores expressos em %)		
Sente-se impaciente em relação ao familiar com a doença (p = 0,03)	Um sistema acometido	33,3	53,3	13,3
	Dois ou mais sistemas acometidos	26,1	34,8	39,1

Tabela 9 – Frequência de respostas em relação à faixa etária.

		Negativo	Indiferente	Positivo
		(Valores expressos em %)		
Pensa em se matar (p = 0,01)	Até 36 meses	17,4	65,2	17,4
	37 < t < 60 meses	0	90,3	9,7
	61 < t < 120 meses	0	85,7	14,3
	121 meses ou mais	0	93,3	6,7

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou impacto psicossocial no cuidador familiar decorrente do convívio com a doença crônica de atendimento terciário.

Os resultados sugerem que o perfil do cuidador de pacientes crônicos do maior hospital público de atendimento terciário da América do Sul foi de predominância de mulheres, casadas, com idade entre 40 e 60 anos, esposa ou filha, e a melhor resposta adaptativa em relação ao impacto da doença foi nos indivíduos procedentes da região Nordeste do Brasil.

A predominância feminina entre os cuidadores está em concordância com outros estudos^{20,21}. Portanto este resultado era esperado e reforça o fato de que ainda é comum e cultural que a figura feminina assuma os cuidados necessários para o bem estar familiar. Os dados também sugerem que o impacto do convívio com a doença é mais intenso neste gênero que se envolve mais com o cuidado.

Comumente a mulher cuida de várias e de todas as gerações: bebês, crianças, adultos e idosos; sadios e doentes. Elas agregam várias funções de cuidado para manter a ordem familiar. Quando se faz necessário, é comum a mulher abandonar tudo para exercer o papel de cuidador, até mesmo sua vida profissional.

A maioria das cuidadoras são filhas e casadas, o que corrobora com achados de outro estudo²¹. Muitas vezes as filhas assumem o papel de cuidadoras por não haver outra pessoa que aceite este papel. Há casos em que os cônjuges cuidam e declaram como justificativa o acordo firmado no casamento, o de cuidar do outro. Sendo assim, o cuidado é considerado uma obrigação. Quando são os filhos que têm que assumir este papel, aparecem claramente conflitos a respeito de quem vai ser o cuidador principal⁴.

Além disso, é comum um impacto negativo “do cuidar” no trabalho do cuidador, principalmente num momento de crise da doença. Dentre os cuidadores que têm empregos, 69% relatam ter alguma alteração no ambiente de trabalho¹⁰. No presente estudo, os dados sugerem que os cuidadores casados apresentaram menor alteração na rotina de trabalho. Acredita-se que o companheirismo da vida conjugal permitiria um menor impacto no trabalho, apesar do aumento da carga de atividades.

mo da vida conjugal permitiria um menor impacto no trabalho, apesar do aumento da carga de atividades.

Neste estudo os cuidadores com parentesco mais próximo (cônjuges, filhos e irmãos) são os que mais sofrem mudanças na sua atividade sexual, além disso, os solteiros são os menos afetados neste quesito. A literatura indica que o impacto negativo do convívio com a doença se expressa mais na esposa²¹. Pode-se considerar que a esposa é um cuidador com parentesco próximo e agrega a função de cuidado socialmente exercida pela mulher. Além disso, sendo o marido o portador da doença crônica, é possível que a libido e desempenho sexual estejam afetados, comprometendo a vida sexual do casal.

A faixa etária predominante neste estudo foi de até 53 anos, o que pode ser semelhante a outros estudos que apresentam um predomínio dos cuidadores com idade menor que 50 anos^{20,21}. O presente estudo sugere que quanto maior a idade, menor a alteração de sentimentos em relação à doença e seu diagnóstico. Um estudo com cuidadores²¹ mostra que quanto maior a idade do cuidador maior o seu envolvimento emocional com o cuidado. Essas duas afirmações não se excluem e podem se complementar, pois o cuidador pode estar mais envolvido e com menos alterações negativas.

A literatura demonstra que o cuidar de paciente portador de doença crônica é um processo desgastante e estressante²¹ e alterações na rotina do cuidador são documentadas em vários estudos, inclusive alterações na rotina e ambiente de trabalho do cuidador¹⁰. No presente estudo encontrou-se um indicador grave de desgaste: o pensamento suicida só apareceu em cuidadores de pacientes com pouco tempo de diagnóstico (menos de 3 anos). No entanto, este estudo mostrou também reações adaptativas como menor impacto negativo no cuidador de pacientes com maior número de comorbidades. Esses dados sugerem que o maior tempo de diagnóstico induz uma adaptação do indivíduo, com maior tolerância à situação de cuidador, tornando as reações negativas extremas menos frequentes.

A literatura é controversa em relação à associação entre nível de escolaridade e o impacto no cuidador²¹. No presente estudo esta controvérsia persiste, pois não é possível concluir qual nível de escolaridade possibilita maior ou menor impacto da doença crônica. Um resultado bastante interessante encontrado foi a reação ao convívio com a doença apresentada por cuidadores provenientes da região Nordeste do país. Os nordestinos apresentaram melhor resposta adaptativa diante do convívio com a doença. Vale ainda dizer que os cuidadores provenientes da região Sul do país foram os que apresentaram mais reações negativas decorrentes da convivência com a doença crônica. Não foi encontrado nenhum registro na literatura sobre esses aspectos. Porém a literatura sugere que no Nordeste do país encontram-se os menores índices de desenvolvimento humano²², ou seja, a exposição a maiores adversidades desde a infância pode facilitar maior adaptabilidade nestas situações.

Os dados desta pesquisa sugerem que o convívio com a doença crônica é desgastante e, no entanto, os cuidadores conseguem ver alguns aspectos positivos decorrentes dessa vivência. Levando em consideração que a qualidade de vida de quem cuida não pode ser deixada de lado; conhecer e valorizar os aspectos referidos por esse cuidador pode facilitar o processo de ampliação dos aspectos positivos e diminuição dos aspectos negativos ou desgastantes.

Neste estudo, pode-se perceber que os cuidadores que apresentaram mais sentimentos e alterações negativas em decorrência do convívio com a doença foram as mulheres, os provenientes da região Sul, cuidadores com idade abaixo de 53 anos, com grau de parentesco mais próximo, familiares que cuidam de paciente com menor tempo de diagnóstico de doença e quando o paciente tem uma única morbidade. Estes podem ser considerados como fatores associados ao maior impacto negativo decorrente do convívio com a doença, ou seja, cuidadores com essas condições podem merecer mais atenção da equipe de saúde, que pode ajudar a ampliar ou voltar o olhar para os aspectos positivos que muitas vezes estão ocultos, sem receber a devida e merecida atenção.

Limitações do estudo

A presente amostra é de cuidadores familiares de pacientes pertencentes a um hospital público terciário, geralmente com doenças complexas, e por vezes com falência de múltiplos órgãos e sistemas e com funcionalidade limitada a pequenas atividades diárias. Portanto, não permite a generalização de suas conclusões para outras populações. Para que seja possível a generalização dos resultados, faz-se necessário a aplicação do questionário proposto a outras populações e a realização das análises de consistência e validade. Houve também a exclusão de cuidadores não letrados. Reconhece-se que esse critério de exclusão negligencia uma parcela significativa da população de cuidadores. Para sanar esta limitação, poder-se-ia fazer a aplicação do questionário por um pesquisador em vez de um questionário autoaplicável; porém, acredita-se que por possuir muitas questões de cunho pessoal e considerando a singularidade de cada indivíduo pesquisador, a aplicação do questionário por pesquisadores treinados demandaria maior tempo, custo e viés de indução de resposta nos resultados deste estudo. Outra limitação consiste em ter usado três opções de resposta para o questionário e não ter usado a escala Likert. Essa decisão se deu pelo uso como base outros questionários, por exemplo, parte do questionário de qualidade de vida SF-36¹⁶ que utiliza duas opções de resposta em vez de cinco.

Sugestão para trabalhos futuros

Os resultados obtidos neste estudo sugerem a necessidade de aplicação do 'Questionário Impacto da Doença Crônica' (IDC) (pós-análises de consistência) em outras populações, e ainda, em doenças crônicas específicas. Isto possibilitaria a validação interna e externa do instrumento aqui utilizado e a generalização de seus resultados.

CONCLUSÃO

O impacto da doença crônica no cuidador necessitou de abordagem multifacetada, por comportar diversos aspectos da vida do sujeito. Neste sentido o questionário tentou abranger as mais importantes mudanças decorrentes do convívio com a doença. O instrumento de avaliação proposto, o IDC passou por significativas alterações, findando na construção de um instrumento com consistência interna, reduzido em 38% do original, composto por 6 domínios e 47 itens. Estas mudanças trazem aprimoramento e possibilita melhor investigação do cuidador familiar. De uma maneira geral, a doença crônica traz consigo não apenas

aspectos negativos, mas também positivos. Este fato se aplica ao cuidador, e não apenas ao portador da doença. O presente estudo demonstrou que a doença crônica exerceu efeito impactante no cuidador familiar do paciente. Este sentimento é importante na relação paciente-doença e geralmente é negligenciado na prática clínica. Conhecer e ampliar os aspectos positivos e as vivências agradáveis decorrentes do contato com a doença constitui uma possibilidade de cuidar. Cuidar do doente crônico e de seu familiar. Mesmo com as caracterizações feitas neste estudo, e em alguns outros, não se deve deixar de lado a singularidade de cada indivíduo. O conhecimento do perfil do cuidador auxilia a aproximar da realidade, mas não a esgota, ou seja, cada cuidador deve ser olhado como único e provido de seus valores e crenças pessoais. Em relação ao Questionário Impacto da Doença Crônica, concluiu-se que:

- O instrumento é confiável para a população estudada após as adaptações executadas após análises estatísticas específicas;
- O questionário apresenta forma final reduzida em 38% do original com 47 itens e 6 domínios após a avaliação estatística específica. Em relação ao impacto psicológico da doença crônica no cuidador familiar:
- O perfil do cuidador é de parentesco próximo ao paciente, adulto jovem e do sexo feminino;
- O cuidador proveniente da região Nordeste do Brasil tem melhor resposta adaptativa ao convívio com a doença crônica que o cuidador proveniente da região Sul do país;
- O impacto se apresenta de maneira plural e, na população estudada, exerce desconforto e sofrimento para os cuidadores, afetando sua vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Milton de Arruda Martins e Doutor José Antonio Atta por disponibilizarem o Serviço de Clínica Médica do HC-FMUSP para este trabalho.
Ao Professor Doutor Joaquim Edson Vieira por orientação técnico-científica neste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira AGC. Convivendo com a doença crônica da criança: a experiência da família [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 1994.
2. Santos PAL. A doença crônica incapacitante e dependente na família [dissertação]. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública; 2003.
3. Simonetti A. Manual de Psicologia Hospitalar: o mapa da doença. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004. p. 15-22.
4. Barros TM. Doença Renal Crônica: do doente e da dimensão familiar. In: Filho JM, Burd M, (organizadores). Doença e família. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004. p. 359-66.
5. Muñoz LA, Price Y, Gambini L, et al. Significados simbólicos de los pacientes com enfermidade crônicas. Rev Esc Enferm USP 2003;37(4):77-84.
6. Lima AFC. O significado da hemodiálise para o paciente renal crônico: a busca por uma melhor qualidade de vida [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2000.
7. Borges CF. Dependência e morte da "mãe de família": a solidariedade familiar e comunitária nos cuidados com a paciente de esclerose lateral amiotrófica. Psicologia em Estudo 2003;8(1):21-9

8. Simpionato E. A enfermagem familiar na promoção da saúde de famílias de crianças com insuficiência renal crônica. [dissertação]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto; 2005.
9. Silveira TM, Caldas CP, Carneiro TF. Cuidando de idosos altamente dependentes na comunidade: um estudo sobre cuidadores familiares principais. *Cad Saúde Pública* 2006;22(8):1629-38.
10. Grunfeld E, Coyle D, Whelan T, et al. Family caregiver burden: results of a longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers. *CMAJ* 2004;170(12):1795-801.
11. Song L, Singer M. Life stress, social support, coping and depressive symptoms: a comparison between the general population and family caregivers. *Int J Soc Welf* [internet] 2006 [cited 2007 Jan 06]; 5:[about 8 p.]. Available from: <<http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1468-2397.2006.00386.x>>
12. Stetz KM, Brown MA. Physical and psychosocial health in family caregiving: a comparison of AIDS and cancer caregivers. *Public Health Nurs* 2004;21(6):533-40.
13. Fortin MF, Grenier R, Nadeau M. Métodos de colheita de dados. In Fortin MF. *Processo de investigação: da concepção à realização*. Loures: Lusociência; 1999. p. 239-65.
14. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* [internet] 1948 [cited 2006 Abr 15]; 1:[about 22 p.]. Available from: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/112658363/PDFSTART>>
15. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-55.
16. Laboratório de Epidemiologia e Estatística. [Acessado 2007 Dez 6]. Disponível em: <http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/di_1_pro_tes.html>
17. Lenth RV. Some Practical Guidelines for Effective Sample-Size Determination. *The American Statistician* 2001;55(3).
18. São Paulo (Estado). Relatório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Governo do Estado de São Paulo, 2008. [acesso 2010 jun 16]. Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/publicacoes/index.htm>>
19. Hair JF, Tatham RL, Anderson RE, et al. *Análise Multivariada de Dados*. 5ª ed. New Jersey: Prentice Hall; 1998. p. 205-50.
20. Fonseca NR, Penna AFG. Perfil do cuidador familiar do paciente com seqüela de acidente vascular encefálico. *Ciênc Saúde Coletiva* 2008;13(4):1175-80.
21. Lemos ND, Gazzola JM, Ramos LR. Cuidando do paciente com Alzheimer: o impacto da doença no cuidador. *Saude Soc* 2006;15(3):170-9.
22. Silva LAA, Mercês NNA, Schmidt SMS, et al. Um olhar sócio-epidemiológico sobre o viver na sociedade atual e suas implicações para a saúde humana a social-epidemiological. *Texto & Contexto Enferm* 2006;(15):170-7.

Prevalência e fatores associados com ocorrência de *delirium* em adultos e idosos internados*

Prevalence and factors associated with delirium occurrence in hospitalized adults

Rilva Lopes de Sousa-Muñoz¹, Leila Coutinho Tagushi², Géssica Crhistine de Carvalho e Silva Martins², Mara Rufino de Andrade³, Katyara Mylena Silveira Ribeiro Lima³

*Recebido do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB). João Pessoa, PB.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: *Delirium* é uma complicação grave altamente prevalente em pacientes internados, com importante impacto sobre morbimortalidade hospitalar. O objetivo deste estudo foi verificar prevalência, incidência e fatores de risco de *delirium* em pacientes internados em hospital universitário.

MÉTODO: Estudo observacional de *coorte*, avaliando-se 140 pacientes maiores de 18 anos entre admissão e alta. O instrumento de pesquisa foi o Método de Avaliação de Quadros Confusionais (*Confusion Assessment Method*).

RESULTADOS: A prevalência de *delirium* foi 5,7% (8/140) e a incidência, 2,1%. Nos pacientes com *delirium*, observaram-se alteração do ciclo sono-vigília (6/75%), alteração do nível da consciência (6/75%), pensamento desorganizado (5/62,5%) e retardo psicomotor (5/62,5%). Houve associação significativa com idade, contenção mecânica no leito, antecedente de comprometimento cognitivo prévio, déficit sensorial auditivo e visual, internação psiquiátrica, mau estado geral e mortalidade hospitalar.

CONCLUSÃO: A prevalência de *delirium* no momento da internação foi menor que a encontrada em outros estudos, ocorrendo em pacientes com comprometimento sensorial e psiquiátrico prévio e contenção no leito. Evidenciou-se a importância da idade avançada como fator de risco para o seu desenvolvimento durante a internação e como fator preditivo de mortalidade hospitalar.

Descritores: *Delirium*, Fatores de risco, Internação, Mortalidade.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Delirium is a serious complication highly prevalent in hospitalized medical patients, with significant impact on hospital morbidity and mortality. The objective of this study was to determine prevalence, incidence and risk factors of delirium in patients hospitalized in a university hospital.

METHOD: An observational cohort study evaluating 140 patients over 18 years between admission and discharge. The survey instrument was the Assessment Method Frame Confusion (*Confusion Assessment Method*).

RESULTS: The prevalence of delirium was 5.7% (8/140) and incidence, 2.1%. In patients with delirium were observed alteration of sleep-wake cycle (6/75%), altered level of consciousness (6/75%), disorganized thinking (5/62.5%) and psychomotor retardation (5/62.5%). It was observed a significant association of delirium and age, mechanical immobilization in bed, prior history of cognitive impairment, hearing and visual sensory deficit, psychiatric hospitalization, poor health status and mortality.

CONCLUSION: The prevalence of delirium at admission was lower than that found in other studies, occurring in patients with sensory impairment and psychiatric prior restraint in bed. It was evidenced the importance of age as a risk factor for its development during hospitalization and as a predictor of hospital mortality.

Keywords: Delirium, Hospitalization, Mortality, Risk factors.

INTRODUÇÃO

O *delirium* é um transtorno situado na fronteira entre a neuropsiquiatria e outras especialidades médicas, aparecendo no curso de diversas doenças, principalmente no âmbito da clínica médica e geriatria¹. Trata-se de um transtorno neuropsiquiátrico secundário a uma condição médica geral, altamente prevalente em pacientes internados e de importante impacto sobre sua morbimortalidade². Tem sido demonstrado um aumento progressivo da incidência desta síndrome na população maior de 60 anos², mas com detecção tardia em 32% a 67% dos casos³. Contudo, Rudberg e col.⁴ salientam a grande heterogeneidade clínica entre os pacientes que desenvolvem *delirium* durante internações clínicas, embora existam poucos dados referentes a pacientes de diversas faixas etárias ou em relação a gênero e doença clínica de base.

Pacientes com *delirium* têm maior risco de várias complicações, como pneumonia, úlcera de decúbito e complicações pós-cirú-

1. Professora do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa, PB, Brasil

2. Médicas Residentes do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa, PB, Brasil

3. Graduandas do Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa, PB, Brasil

Apresentado em 19 de janeiro de 2012

Aceito para publicação em 23 de maio de 2012

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Dra. Rilva Lopes de Sousa-Muñoz

Departamento de Medicina Interna / Hospital Universitário Lauro Wanderley / UFPB
Campus I, s/n - Cidade Universitária

58050-000 João Pessoa, PB.

E-mail: rilva@ccm.ufpb.br

gicas, assim como internações mais longas e pior prognóstico⁵. Diante desses dados, o presente estudo teve como objetivos verificar prevalência, incidência, fatores de risco e desfecho de pacientes com *delirium* internados nas enfermarias de clínica médica de um hospital universitário.

MÉTODO

Estudo observacional, do tipo *coorte*, em que o paciente foi acompanhado desde o período de admissão hospitalar, com ou sem detecção do episódio de *delirium*, até sua alta.

Os pacientes elegíveis foram convidados a participar da pesquisa, diretamente ou através de seus responsáveis e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foi feita também a captação de dados referentes ao período prévio à internação (pré-hospitalar). Foram recrutados os pacientes internados nas enfermarias de clínica médica (ECM) do HULW que preencheram os critérios de inclusão/exclusão.

O recrutamento dos pacientes foi realizado de maneira acidental, com seleção dos pacientes consecutivamente internados nas ECM do HULW até obtenção de um tamanho amostral de 140 pacientes. Este tamanho da amostra foi calculado para estimar uma proporção de *delirium* referente à população de interesse, ou seja, a frequência do evento, supondo-se que a verdadeira taxa desta condição seja de aproximadamente 10% e que a diferença entre a prevalência real e estimada seja de até 5%, a um nível de significância de 5%.

Os pacientes recrutados deveriam ter, no máximo, 24h de internação nas ECM. Adotaram-se os seguintes critérios de inclusão: a) pacientes de ambos os sexos admitidos para tratamento clínico nas ECM do HULW; e b) idade igual ou superior a 18 anos. Foram excluídos da amostra os pacientes com suspeita diagnóstica, ou diagnóstico confirmado, de quadro de demência (considerado pela existência de diagnóstico clínico prévio), assim como pacientes em coma, com escore da escala de coma de Glasgow menor ou igual a 8.

Antes do início formal do estudo foi realizado um pré-teste para fazer ajustes nos procedimentos metodológicos.

Durante o período do estudo, os pesquisadores revisaram diariamente o livro de admissões das ECM, anotando cada novo paciente internado para depois procederem à avaliação dos critérios de seleção, submetendo-o às medições pré-estabelecidas; desta maneira todos os pacientes do estudo tiveram uma primeira avaliação dentro das primeiras 24h de internação hospitalar.

Posteriormente à admissão, as enfermarias foram visitadas três vezes por semana no mesmo horário do dia (8h00) para acompanhamento.

Os instrumentos de pesquisa foram o Método de Avaliação de Quadros Confusionais – *Confusion Assessment Method* (CAM)⁶ e a Escala de Coma de Glasgow⁷.

O CAM é um instrumento criado para a avaliação diagnóstica de *delirium*⁶, validado no Brasil por Fabbri e col. com sensibilidade de 94,1%, especificidade de 96,3% e confiabilidade entre avaliadores de 0,70⁸. O diagnóstico de *delirium* exige necessariamente a presença dos itens 1 e 2 do CAM (início agudo e distúrbio da atenção) e/ou dos itens 3 e 4 (pensamento desorganizado e alteração do nível de consciência).

Foram registrados em formulário padronizado, diferentes variáveis demográficas e clínicas: (1) demográficas (idade; sexo; estado civil; grau de instrução; procedência (Grande João Pessoa / Interior); ocupação) e (2) clínicas (diagnóstico definitivo principal); antecedente de redução da acuidade visual e hipocausia, dados da ectoscopia à admissão; imobilização mecânica no leito; uso abusivo ou dependência de álcool; uso de medicamentos; traumatismo craniano; tuberculose; tabagismo; drogas ilícitas, antecedentes de depressão, internação psiquiátrica e de déficit cognitivo crônico; duração da permanência hospitalar; número de atendimentos médicos e de internações prévias; e mortalidade hospitalar.

O diagnóstico definitivo principal que motivou a internação do paciente no HULW foi categorizado por grupo de doenças segundo a 10ª Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Imobilização foi definida como sujeição mecânica no leito por uso de barras metálicas ou laços para manter imóvel o paciente. História de déficit cognitivo crônico foi definida como a referência do paciente, familiar ou ambos, de um déficit das funções cognitivas de ao menos seis meses, suficiente para afetar a habilidade do paciente de reconhecer as pessoas, realizar as atividades da vida diária ou deambular sem ajuda.

Os dados obtidos foram inseridos, processados e analisados com o programa SPSS 15.0 para *Windows*. Na análise estatística descritiva, calcularam-se frequências absolutas e relativas para as variáveis discretas e médias e desvio-padrão para as intervalares. Para a análise inferencial dos dados, foram estratificadas as diferentes variáveis e utilizado o teste *t* de Student para a comparação das médias de idade entre os grupos de pacientes com e sem *delirium*, o teste Qui-quadrado (ou o Exato de Fisher) para a comparação de variáveis qualitativas, considerando-se como diferença estatisticamente significativa o valor de $p = 0,05$.

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB) com registro SISNEP – CAAE 0070.0.126.000-2007.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 140 pacientes. A maioria era do sexo feminino (55%). A idade mínima dos pacientes entrevistados foi de 18 anos e a máxima, de 89 anos, com média de $47,3 \pm 17,3$ anos; 19,6% tinham idade entre 18 e 29 anos; 36,2% entre 30 e 49 anos; 33,3% entre 50 e 69 anos; e 10,9% mais de 70 anos. Os idosos (a partir dos 60 anos) representaram 26,4% da amostra.

A escolaridade média da amostra foi de $5,3 \pm 4,1$ anos. A maioria dos pacientes era parda (52,9%). Observou-se que 56,4% dos pacientes eram residentes em João Pessoa e região metropolitana. A profissão mais frequente foi a de agricultor (17,1%), seguida pela de dona de casa (15,7%), 52,9% mantinham atividade laboral.

Observou-se que as doenças do aparelho digestório foram as mais frequentes (24,3%). A segunda categoria mais frequente foi a das doenças cardiovasculares (14,3%), seguida pelas doenças reumatológicas (13,6%). Quanto ao diagnóstico principal por doença específica, as hepatopatias (cirrose hepática e hipertensão portal

esquistossomótica) foram as mais frequentes (16,3%), seguido pelo diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva (8,5%) e lúpus eritematoso sistêmico (5%).

A prevalência de *delirium* à admissão hospitalar foi de 5,7% (8/140), ou seja, oito pacientes alcançaram o ponto de corte na aplicação do CAM. Estes oito pacientes com *delirium* apresentaram início agudo do quadro e distúrbio da atenção. A maioria apresentou alteração do ciclo sono-vigília (6/75%), alteração do nível da consciência (6/75%), pensamento desorganizado (5/62,5%), e retardo psicomotor (5/62,5%).

Quanto à evolução dos pacientes que desenvolveram ou não *delirium*, durante o acompanhamento, observou-se que 32,1% apresentaram mudança em algum dos itens do CAM, sendo o item 10 (alteração do ciclo sono-vigília) o que mais sofreu mudanças (22,1%).

Na amostra total (n = 140), através da aplicação do CAM, detectaram-se, como alterações mais comuns, a dificuldade de focalizar a atenção, alteração do nível de consciência e da memória (Tabela 1), porém apenas 5,7% foram classificados como portadores de *delirium* à admissão.

Tabela 1 - Aplicação do Método de Avaliação de Quadros Confusionais (*Confusion Assessment Method* – CAM) (n = 140).

Sintomas de <i>delirium</i> (itens do CAM)	f	%
Alteração do ciclo sono-vigília	23	16,4
Dificuldade de focalizar a atenção	15	10,8
Alteração do nível de consciência	14	10
Alteração da memória	14	10
Retardo psicomotor	12	8,6
Mudança aguda no estado mental de base do paciente	9	6,4
Desorientação	6	4,3
Pensamento desorganizado	5	3,6
Alteração da percepção	2	1,4
Agitação psicomotora	1	0,7

Três pacientes evoluíram com sinais de *delirium* no decorrer da internação, embora não os apresentassem no início. Portanto, a taxa de incidência de *delirium* foi de 2,1%.

As variáveis etnia e procedência não tiveram correlação com o surgimento de *delirium*, porém observou-se que os pacientes que se declararam inativos tiveram maior índice de desenvolvimento de *delirium* (10,3%) do que os ativos (2,5%).

Verificou-se associação significativa entre idade e *delirium* detectado pelo CAM (p = 0,03), observando-se maior frequência em pacientes mais velhos. Entre os idosos, a prevalência de CAM positivo foi de 10,8%, enquanto em pacientes com menos de 60 anos, esta taxa foi de 3,9%. A média de idade dos pacientes com *delirium* foi de 58,6 ± 15,6 anos, enquanto a dos pacientes que não apresentaram foi de 46,6 ± 15,5 anos, registrando-se uma diferença significativa entre as médias de idade dos dois grupos (p = 0,04).

Os casos de detecção de *delirium* ocorreram em pacientes com doenças do aparelho digestório (2), doenças hematológicas (2), infecciosas (2), neurológicas (1) e reumatológicas (1), não havendo, contudo, associação estatisticamente significativa quando se comparou a ocorrência de *delirium* entre as diversas categorias da CID-10 (Gráfico 1).

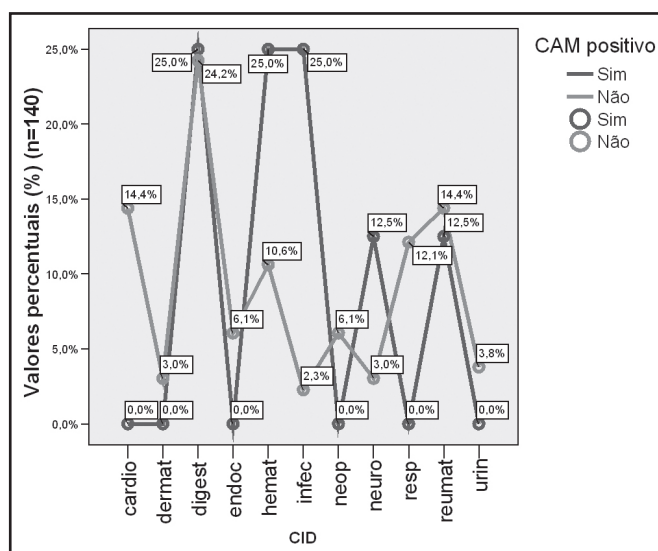


Gráfico 1 - Ocorrência de *delirium* por categoria diagnóstica da CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde), considerando os diagnósticos principais dos pacientes.

O tempo de permanência hospitalar não diferiu entre os que apresentaram *delirium* (18,9 ± 12,6 dias) em relação aos que não apresentaram (22,2 ± 14,4 dias). Também não houve associação significativa entre número de atendimentos médicos anteriores e número de hospitalizações prévias com *delirium*.

As variáveis antecedentes de traumatismo craniano, tuberculose, consumo alcoólico, episódios anteriores de *delirium tremens*, tabagismo, uso de benzodiazepínicos, uso prévio drogas ilícitas e história de depressão não apresentaram associação estatisticamente significativa com positividade na aplicação do CAM.

Entre os medicamentos utilizados pelos pacientes e listados anteriormente, os que apresentaram associação estatística significativa com ocorrência de *delirium* foram os antibióticos (p = 0,02), simpaticomiméticos (p = 0,03) e anti-histamínicos (p = 0,004). Em relação aos dados pesquisados do exame físico geral, apenas as variáveis “descolorado” (p = 0,04), “desnutrido” (p = 0,03) e “presença de *flapping*” (p = 0,001) apresentaram associação com CAM positivo; “desidratado” e os demais dados da ectoscopia não se associaram significativamente com a ocorrência de *delirium*.

A imobilização no leito por contenção mecânica associou-se significativamente com a presença de *delirium* (p = 0,0001). Contudo, verificou-se que os pacientes contidos no leito tinham valores medianos de idade maiores que os não imobilizados.

Foi estatisticamente significativa (p = 0,006) a associação entre história de déficit cognitivo (definido pela história pregressa) e *delirium*. Os pacientes que tinham déficit cognitivo crônico apresentaram *delirium* em 33,3% dos casos, enquanto 4,4% dos que não tinham este antecedente alcançaram o ponto de corte do CAM. Outra variável que apresentou associação com *delirium* foi antecedente de internação psiquiátrica (p = 0,03).

A ocorrência de *delirium* no início da internação apresentou uma associação estatisticamente significativa com mortalidade hospitalar (p = 0,03). Verificou-se que 37,5% dos pacientes que morreram durante a internação apresentaram quadro compatível com *delirium* à admissão, maior que os 11,4% dos pacientes que não tiveram esse desfecho (Gráfico 2).

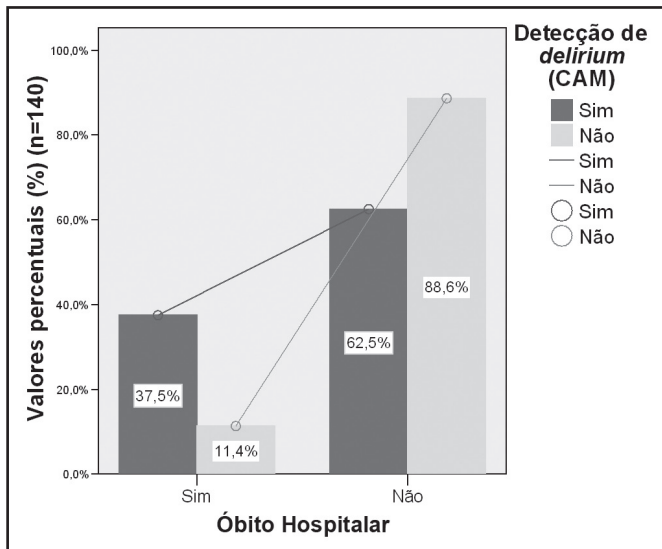


Gráfico 2 - Relação entre mortalidade e detecção de *delirium* à admissão hospitalar.

O escore médio da amostra na escala de coma de Glasgow foi de 14,9 e o desvio-padrão de 0,5 ($14,9 \pm 0,5$). Verificou-se que 97,8% dos pacientes atingiram o escore 15, enquanto 0,7% alcançaram o escore 14. Apenas 0,7% apresentaram escore 11% e 0,7%, o escore 10. A escala de coma de Glasgow teve correlação com *delirium* ($p = 0,0001$); observou-se que 100% dos pacientes com escore entre 11 e 14 apresentaram *delirium*.

DISCUSSÃO

A caracterização da amostra evidencia predominância de pacientes de meia-idade e idosos, corroborando pesquisas anteriores no serviço de clínica médica do HULW nos últimos 10 anos⁹.

A variável primária deste estudo baseou-se na aplicação do Método de Avaliação de Quadros Confusionais, que é um instrumento criado para a avaliação diagnóstica de *delirium*, necessitando para isso a presença dos itens um e dois da escala (início agudo e distúrbio da atenção) e/ou dos itens três e quatro (pensamento desorganizado e alteração do nível de consciência)⁶.

A prevalência de *delirium* encontrada no presente estudo foi menor que as taxas reportadas na literatura, porém os trabalhos publicados enfocam principalmente a prevalência de *delirium* em pacientes idosos. Chávez-Delgado e col.¹⁰ observaram prevalência de 38,3% e incidência de 11,7% de *delirium* entre idosos internados; os pacientes que desenvolveram *delirium* eram mais velhos que os que não desenvolveram este quadro. Em outro estudo¹¹ realizado em hospital universitário (enfermarias clínicas e cirúrgicas), a prevalência de *delirium* foi de 15% em idosos, com incidência de 26%.

Estudo¹² que abordou a prevalência de *delirium* em uma coorte de 133 pacientes internados de diversas idades, verificou-se uma taxa de 15%, quase três vezes a proporção encontrada no presente trabalho. Contudo, é preciso considerar a grande heterogeneidade de apresentação clínica de pacientes com *delirium*⁴.

A faixa etária dos pacientes do presente estudo foi diversificada, embora tenha havido predominância de pacientes de meia-idade, sendo um terço da amostra constituída por idosos.

Entretanto, é preciso salientar que as taxas de prevalência variam muito de um serviço de saúde para outro. Ouimet e col. destacaram este aspecto, relatando que a prevalência de *delirium* em unidades de terapia intensiva¹³, por exemplo, variou entre 11% e 80%, encontrando na sua própria casuística uma taxa de 31,8%. Supõe-se que a prevalência também deva variar em serviços de atenção terciária como o da população incluída no presente estudo.

A incidência observada neste estudo foi pequena, menor que a prevalência inicial, o que pode indicar o resultado da melhora das condições clínicas e gerais dos pacientes, reduzindo-se a ocorrência de fatores predisponentes de natureza metabólica, hemodinâmica, toxi-infecciosa, hidroeletrólítica, entre outros fatores que levam ao *delirium* durante uma internação.

Deve-se ressaltar que, segundo o CAM, grande número dos pacientes com *delirium* apresentou alteração do nível de consciência e alteração do ciclo sono-vigília. A maioria dos pacientes apresentou pensamento desorganizado, porém menor proporção apresentou desorientação, distúrbio da memória e agitação psicomotora. Chamou atenção a pequena prevalência de distúrbios perceptivos na amostra.

Os aspectos clínicos do *delirium* são multiformes e variam rapidamente com o tempo. Esta variabilidade e flutuação é característica do *delirium*, e também pode levar à confusão diagnóstica. Contudo, o aparecimento de intervalos de lucidez no curso clínico de um paciente é uma observação importante, sendo fator diagnóstico para *delirium*.

Por outro lado, a mudança do quadro no que se refere à alteração da pontuação do CAM foi pequena. Estes dados são de difícil comparação com a literatura, devido à complexidade e multiplicidade de variáveis envolvidas na evolução de *delirium*, além da já mencionada heterogeneidade clínica da síndrome de *delirium*. O uso da escala psicométrica CAM na busca diagnóstica do *delirium* é associado à validade e confiabilidade satisfatórias. Embora o exame clínico usual tenha apresentado boa especificidade (99%) para detecção da síndrome em pacientes idosos em um departamento de emergência, a sensibilidade foi baixa (35%)¹⁴. Além disso, um estudo de Zou¹⁵ mostrou superioridade do CAM em relação a múltiplas observações clínicas, com melhor sensibilidade (85 versus 73%) e especificidade (100 versus 93%) na detecção de *delirium*. Desta forma, considera-se que a validade interna dos resultados observados não foi causa para a variabilidade da prevalência do quadro.

Quanto à evolução clínica, o dado mais importante foi a relação de *delirium* com mortalidade hospitalar. Foi estatisticamente significativa a relação entre CAM e mortalidade, o que está em consonância com a literatura que evidencia que esta síndrome está associada à maior mortalidade^{12,13}.

O escore da escala de coma de Glasgow foi 13,7, apresentando correlação com a positividade do CAM, o que é um dado esperado uma vez que as duas escalas medem construtos que estão associados. Nenhum paciente teve escore na escala menor do que oito porque esse valor foi critério de exclusão e o paciente estaria em coma, impossibilitando a aplicação das escalas.

A existência de doenças clínicas de base, principalmente as que foram mencionadas, representa um fator de risco importante para a ocorrência de *delirium*. As doenças mencionadas estão ge-

ralmente associadas à ocorrência de *delirium*¹⁵. Contudo, é mais comum a etiologia do *delirium* ser multifatorial, associando fatores predisponentes e precipitantes^{6,16}.

O abuso prévio de álcool também é um fator de risco muito importante para a ocorrência de *delirium*¹⁵, porém não foi encontrada esta associação no presente estudo, nem a relação com o antecedente de episódios de *delirium tremens*.

A prescrição medicamentosa está implicada em até 40% dos casos de *delirium* e deve ser considerado um fator predisponente^{1,16,17}. Virtualmente qualquer medicamento pode desencadear o quadro de *delirium*, porém os principais fármacos relacionados ao *delirium* são benzodiazepínicos, anticolinérgicos e analgésicos narcóticos. No presente estudo, observou-se associação de *delirium* com os antibióticos, o que pode representar um fator de confusão, considerando que fatores toxi-infecciosos subjacentes ao uso destes medicamentos estariam associados ao *delirium*.

Inouye¹⁷ relata que o sexo masculino constitui fator predisponente para desenvolvimento de *delirium*, porém, no presente estudo a diferença de ocorrência entre sexo masculino e feminino não foi estatisticamente significativa.

Indivíduos com lesão cerebral prévia e idade avançada são muito vulneráveis ao desenvolvimento de *delirium*. Além disso, certas condições se associam ao início de um quadro de *delirium*: privação de sono, déficit sensorial (em especial, visual ou auditivo), imobilização, desidratação e desnutrição^{18,19}. Pompei e col.¹¹ relataram a associação entre *delirium* e déficit cognitivo anterior²⁰. Também Chávez-Delgado e col. observaram que 48,5% dos pacientes que apresentaram *delirium* apresentavam antecedente de déficit sensorial, dado concordante com os resultados do presente trabalho¹⁰.

Pacientes com *delirium* apresentam, em comparação com pacientes de grupos controles, maior risco para mortalidade intra-hospitalar e após a alta²¹. Nesse sentido, é preciso salientar que além da relevância epidemiológica do presente estudo, há uma contribuição adicional importante: o reconhecimento deste transtorno na rotina da enfermagem de clínica médica do HULW, pois o *delirium* é comumente subdiagnosticado; aproximadamente 70% dos casos não são reconhecidos pelos médicos¹⁰, levando a um aumento nas taxas de mortalidade e morbidade. Nesse sentido, em hospitais onde são atendidas altas proporções de pacientes com *delirium*, como uma comorbidade de um diagnóstico somático principal, deveriam ser incluídas medidas para detecção precoce e intervenção em pacientes com esta condição²².

É relatada na literatura a relação entre *delirium* e maior tempo de permanência hospitalar^{10,21,23}, porém, no presente estudo, não se observou tal associação. Contudo, a literatura também mostra trabalhos em que não foram observadas diferenças na permanência hospitalar após episódio de *delirium*, como o de Mittal e col. um estudo de *coorte* de pacientes internados²⁴.

Inouye e col.²⁵ identificaram cinco fatores de risco para *delirium*: demência, déficit visual, incapacidade funcional, presença de comorbidades e contenção mecânica no leito. Esta última associação foi verificada no presente trabalho, porém a imobilização foi mais frequente em idosos, que foram os pacientes que mais apresentaram *delirium* e, portanto, a contenção pode ter atuado como uma variável interveniente nesta relação. Esse achado indicou a participação da variável idade na relação entre imobilização

no leito e positividade no CAM. Esta associação deveria ser mais bem estudada para que inferências mais precisas possam ser feitas. Considerando o modelo multifatorial proposto por Inouye e col.²⁵ para explicação do *delirium*, há uma relação complexa entre um paciente vulnerável, com fatores predisponentes como doença clínica grave, déficit cognitivo, déficits sensoriais e fatores precipitantes, ocorridos durante o período de hospitalização do paciente. Tais aspectos são altamente prevalentes nos pacientes internados nas ECM do HULW e, portanto, a síndrome de *delirium* deveria ser levada em consideração em todos os pacientes atendidos no serviço, para facilitar o reconhecimento e reduzir a sua morbimortalidade dessa população.

CONCLUSÃO

A prevalência geral de *delirium* na amostra foi de 5,7%, taxa menor que a encontrada em outros estudos, e a incidência de *delirium*, de 2,1%, foi pequena. Esta última pode ter resultado de melhora das condições clínicas dos pacientes e da redução de fatores precipitantes de *delirium* em virtude do tratamento instituído para a doença de base. Ficou evidenciada a importância da idade avançada como fator de risco consistente para o desenvolvimento de *delirium* durante uma internação, além do fato de que os pacientes que apresentaram *delirium* no início da internação apresentaram maior taxa de mortalidade hospitalar.

Portanto, o reconhecimento deste transtorno deve ser considerado na rotina da enfermagem de clínica médica do HULW, onde são atendidos pacientes com múltiplas doenças crônicas, pois o *delirium* é comumente não detectado, levando a um aumento nas taxas de mortalidade. O diagnóstico de *delirium*, um ato puramente clínico, baseado na observação do paciente e na valorização dos dados fornecidos pela família, deve ser realizado sistematicamente em pacientes nesse contexto para reduzir o subdiagnóstico de um quadro mórbido com importantes implicações prognósticas.

REFERÊNCIAS

- González M, de Pablo J, Valdés M. Delirium: the clinical confusion. Rev Med Chile 2003;131(9):1051-60.
- Homsí J, Luong D. Symptoms and survival in patients with advanced disease. J Palliat Med 2007;10(4):904-9.
- Wacker P, Nunes PV, Forlenza OV. Delirium: uma perspectiva histórica. Rev Psiq Clín 2005;32(3):97-103.
- Rudberg MA, Pompei P, Foreman MD, et al. The natural history of delirium in older hospitalized patients: a syndrome of heterogeneity. Age Aging 1997;26(3):169-74.
- Cole MG, Primeau FJ. Prognosis of delirium in elderly hospital patients. CMAJ 1996;149(1):41-6.
- Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. Ann Intern Med 1990;113(12):941-8.
- Teasdale GB, Jennett L, Murray G. "Glasgow coma scale: to sum or not to sum." Lancet 1983;2(8351):678.
- Fabrizi RM, Moreira MA, Garrido R, et al. Validity and reliability of Portuguese version of the Confusion Assessment Method (CAM) for the detection of delirium in the elderly. Arq Neuropsiquiatr 2001;59(2-A):175-9.
- Sousa RL, Maroja JLS, Cunha GN, et al. Detecção clínica de

- consumo alcoólico em pacientes internados no hospital-escola da UFPB. *Rev Bras Med* 2005;62(9):387-90.
10. Chávez-Delgado ME, Virgen-Enciso N, Pérez-Guzmán J, et al. Detection of delirium in hospitalized elderly patients using the confusion assessment method. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45(4):321-8.
 11. Pompei P, Foreman M, Rudberg MA, et al. Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(8):809-15.
 12. Thomas RI, Cameron DJ, Fahs MC. A prospective study of delirium and prolonged hospital stay. Exploratory study. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(10):937-40.
 13. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2006;33(1):66-73.
 14. Elie M, Rousseau F, Cole M, et al. Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department patients. *CMAJ* 2000;163(8):977-81.
 15. Zou Y. Detection and diagnosis of delirium in the elderly: psychiatrist diagnosis, confusion assessment method, or consensus diagnosis? *Int Psychogeriatr* 1998;19(3): 303-8.
 16. Fann JR. The epidemiology of delirium: a review of studies and methodological issues. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5(2):64-74.
 17. Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10(5):393-400.
 18. Conn DK, Lief S. Diagnosing and managing delirium in the elderly. *Can Fam Physician* 2001;47:101-8.
 19. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354(11):1157-65.
 20. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, et al. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *J Gen Intern Med* 1998;13(4):234-42.
 21. Santos FS. Mecanismos fisiopatológicos do delirium. *Rev Psiquiatr Clin* 2005;32(3):104-12.
 22. Stevens LE, De Moore GM, Simpson M. Delirium in hospital: does it increase length of stay? *Aust N Z J Psychiatry*, 1998;32(6):805-8.
 23. O'Keefe SL, Lavan J. The prognostic significance of delirium in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1997;45(2):174-8.
 24. Mittal D, Majithia D, Keneth R, et al. Differences in characteristics and outcome of delirium as based on referral patterns. *Psychosomatics* 2006;47(5):367-75.
 25. Inouye SK, Zhang Y, Jones RN, et al. Delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *Arch Intern Med* 2007;167(13):1406-13.

Avaliação de fatores determinantes do tempo de internação em clínica médica*

Evaluation of determining factors of the length of stay in medical clinic

Geísa Pereira Rufino¹, Mariana Galvão Gurgel¹, Thaís de Carvalho Pontes¹, Eutília Freire²

*Recebido do Hospital Universitário Lauro Wanderley. João Pessoa, PB.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A qualidade da assistência à saúde é prejudicada diante do longo tempo de permanência hospitalar, relacionado às características e à procedência do paciente. O objetivo deste estudo foi avaliar quais os fatores que interferem no tempo de internação em uma enfermaria de clínica médica.

MÉTODO: Estudo transversal, realizado em Hospital Universitário, no período de agosto de 2010 a março de 2011, por intermédio da aplicação de questionários aos pacientes de alta hospitalar da clínica médica, consulta ao prontuário médico e aos médicos responsáveis. Os dados foram analisados, dividindo-se os pacientes em Grupo 1 (G1), tempo de internação inferior a 10 dias; e Grupo 2 (G2), tempo de internação superior a 10 dias.

RESULTADOS: A amostra foi composta de 48 pacientes, sendo 72% do sexo feminino, com idade variando entre 18 e 85 anos. A média do tempo de internação foi 20,9 dias. A média de idade foi maior no G2 ($p = 0,004$). Houve predominância de indivíduos com escolaridade mais alta no G1 ($p = 0,001$). A percepção da mudança da dor pelo paciente, avaliada através da escala Likert, mostrou predominância de melhora deste sintoma no G1 ($p = 0,014$).

CONCLUSÃO: Os pacientes do G1 eram mais idosos e tinham menor escolaridade em média. A maior escolaridade desse grupo no tempo de internação pode sugerir que estes indivíduos cuidam mais da saúde. Ainda, o estudo permite inferir que os pacientes recebem alta apenas quando apresentam melhora do quadro de dor, sendo este um fator que pode prolongar a internação.

Descritores: Comorbidade, Dor, Tempo de internação.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The quality of health care is impaired by the long hospital stay, which has been associated with patients characteristics and origin. This study aimed to evaluate the factors that affect the length of stay at Internal Medicine Infirmary.

METHOD: Cross-sectional study in a University Hospital from August 2010 to March 2011, which was desired by the application of questionnaires to patients discharged from the medical clinic and also by consulting the medical records and doctors responsible. Data were analyzed by separating patients into two groups: Group 1 (G1) (patients whose length of stay lasted less than 10 days) and Group 2 (G2) (patients whose length of stay exceeds 10 days).

RESULTS: The sample consisted of 48 patients, whose female percentage was 72% and ages ranged from 18 to 85 years. The average of the length of stay was 20.9 days. The mean age was higher in G2 ($p = 0.004$). There was a predominance of individuals with higher educational level in G1 ($p = 0.001$). The perception of pain changing was measured by the Likert scale and showed the predominance of the improvement of this symptom in G1 ($p = 0.014$).

CONCLUSION: Patients with G1 were older and had lower educational levels on average. The higher educational levels in the group with a shorter hospital stay suggest that these individuals take better care of health. Still, the study allows us to infer that patients are discharged only when their pain improves, which is a factor that can prolong hospital stays.

Keywords: Comorbidity, Length of stay, Pain.

INTRODUÇÃO

A internação é um recurso do sistema de saúde utilizado na tentativa de recuperar a saúde dos indivíduos. O estudo da taxa e do percentual de internação por causas evitáveis são indicadores importantes da qualidade da assistência à saúde recebida por uma população. Além disso, a taxa de internação é um indicador indireto da resolubilidade ambulatorial, uma vez que a atenção ambulatorial de boa cobertura e qualidade são capazes de reduzi-las¹. Para as pessoas mais idosas, a internação é considerada de grande risco, pois gera diminuição da capacidade funcional e, muitas vezes, mudanças na qualidade de vida, que podem ser irreversíveis². A permanência hospitalar prolongada (PHP) é um indicador indireto da qualidade do cuidado prestado aos pacientes nos serviços terciários. A PHP incrementa os custos e reduz a oportunidade de outros pacientes para receber atenção hospitalar, uma vez que os

1. Graduando em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, PB, Brasil

2. Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Reumatologia da Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, PB, Brasil

Apresentado em 18 de janeiro de 2012

Aceito para publicação em 12 de abril de 2012

Conflito de interesses: Nenhum – Fontes de fomento: Programa de iniciação científica do CNPQ.

Endereço para correspondência:

Geísa Pereira Rufino

Rua Iolanda Henrique Cavalcanti, nº 20/701 – Bairro Aeroclube
58036-818 João Pessoa-PB.

Fone: (83) 3531-2243

E-mail: geisarufino2@gmail.com

recursos disponíveis para esse nível de atendimento são limitados³. Durante 2009, em João Pessoa, Paraíba, a média do tempo de internação entre pacientes de clínicas médicas em hospitais públicos de média e alta complexidade era de 9,3 dias. Estando essa média acima da correspondente para a região Nordeste, 5,7 dias, bem como da média nacional, 6,6 dias⁴.

A duração média das internações justifica relatos negativos de pacientes a respeito do tempo que tiveram que esperar por uma vaga na clínica médica. Tal fato, além de diminuir a rotatividade dos leitos e aumentar os custos hospitalares, aumenta o risco de complicações decorrentes da internação, como as infecções hospitalares.

A literatura descreve que o tempo de permanência hospitalar aumenta diante da presença de variáveis tais como dor⁵, etilismo⁶, tabagismo⁷, hipertensão arterial sistêmica⁸, diabetes *mellitus*⁹ e infecções hospitalares¹⁰. Desta forma, faz-se necessário interferir sobre estas, especialmente em hospitais universitários cujo prolongamento da internação tem-se revelado bastante superior às médias regionais e nacionais¹¹.

O objetivo geral desse estudo foi avaliar os fatores que podem interferir no tempo de internação hospitalar, tais como: fatores socioeconômicos, etilismo, tabagismo, comorbidades e melhora da dor.

MÉTODO

Estudo transversal do tipo descritivo, seguindo um modelo retrospectivo. Foi conduzido a partir do mês de agosto de 2010 até o mês de julho de 2011, nas clínicas médicas do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), compreendendo os pacientes internados.

A amostra foi espontânea, de acordo com a demanda das clínicas médicas do HULW. A amostragem foi do tipo não probabilístico por conveniência, de modo que foram incluídos na amostra todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: paciente admitido para tratamento clínico nas enfermarias do HULW; idade acima de 18 anos e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram: distúrbio de memória ou que comprometia a compreensão; óbito hospitalar; transferência para clínica cirúrgica ou unidade de terapia intensiva (UTI) e transferência para outra unidade hospitalar.

De acordo com as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CMS) para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, os pacientes elegíveis foram convidados a participar da pesquisa.

A coleta de dados foi realizada pelos pesquisadores responsáveis, após treinamento adequado pelo orientador. Um teste piloto foi realizado durante uma semana para verificar aplicabilidade dos instrumentos, garantindo assim validade interna para o estudo.

Diariamente, identificaram-se através dos médicos residentes os pacientes que teriam alta hospitalar naquele dia. Estes responderam formulários desenvolvidos pelos pesquisadores, que contemplavam as variáveis do estudo, além da escala Likert, de 14 pontos para verificar a melhora ou piora do sintoma dor. O prontuário médico foi consultado para evitar a perda ou confusão de dados que o próprio paciente não soubesse referir.

A coleta de dados se deu mediante consulta aos prontuários dos pacientes, bem como foram obtidos através de questionários aplicados aos pacientes no dia da sua alta hospitalar.

O questionário "Identificação do Paciente" foi preenchido pelo pesquisador, a respeito de fatores socioeconômicos, culturais e variáveis a respeito da sua internação. Foram pesquisadas internação anterior (por motivo de queixa principal semelhante), escolaridade, profissão atual, renda familiar, tabagismo, etilismo, comorbidades associadas, diagnósticos sindrômico e etiológico, classe de medicamento que fez uso e as intercorrências durante a internação.

O questionário "Interrogatório Sistemático" é de uma cópia do Interrogatório Sintomatológico presente na ficha de admissão do HULW. Foi preenchida pelo pesquisador, mediante consulta à ficha de admissão do paciente, bem como de questionamentos dirigidos ao próprio, para averiguar a presença do sintoma dor durante a internação e naquele momento e verificar a melhora/piora dessa dor.

A melhora/piora do sintoma dor foi verificada através de escala Likert¹² com 15 opções de resposta, avaliando subjetivamente a intensidade deste sintoma. Para explicar ao paciente, parte-se do zero = não mudou, explicando os graus de melhora até +7 e de piora até -7 e perguntando como se sentia em relação à sua dor comparado com aos dias de internação¹³. Classifica-se, de acordo com Juniper e col.¹², em não mudou, pacientes em que a avaliação global foi 0, -1 e 1; em pequenas mudanças os que tinham escores -2, -3, 2 ou 3. Pacientes com escores -5, -4, 4 ou 5, foram considerados como tendo mudanças moderadas, e os pacientes com escores -6, -7, 6 ou 7 como tendo grandes mudanças.

A escala Likert foi também usada para avaliar o estado global de saúde do paciente, comparando-a ao dia da admissão. Perguntou-se ao paciente como está a sua percepção de saúde no dia da alta, em relação ao dia da internação.

Análise dos dados

Foi criada uma base de dados no Microsoft Office Excel 2007, incluindo as variáveis idade, sexo, internação anterior, queixa principal, escolaridade, renda familiar mensal, dor (localização, intensidade, duração), tabagismo, etilismo, comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*), diagnóstico sindrômico, diagnóstico etiológico, medicação de que faz uso (regularmente ou continuamente) interrupção da medicação após alta hospitalar, intercorrências da internação (infecção, perda de peso, demora para realização de exames). Para a análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for Social Science), versão 15.0.

Os dados obtidos foram analisados utilizando-se o programa SPSS versão 17.0. Realizou-se análise estatística descritiva e inferencial. Foi avaliada a diferença entre grupos determinados pelas variáveis categóricas através do teste Qui-quadrado, enquanto que as variáveis quantitativas foram analisadas através do teste de Mann-Whitney a um nível de significância de 5%.

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) sob protocolo nº 132/2010.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 48 pacientes internados no HULW. A idade dos participantes variou de 18 a 85 anos (média de 50 anos), com predomínio do sexo feminino (35/72%). A média do tempo de internação foi de 20,9 dias.

Correlação entre tempo de internação e idade é mostrada no gráfico 1.

Quanto ao sexo, os homens apresentaram média de tempo de internação (21,9 dias) superior à das mulheres (19,7 dias) (Gráfico 2). As médias do tempo de internação em pacientes com o hábito de fumar passivo ou ativo (18,7 dias) (Gráfico 3) ou de consumir álcool (16,4 dias) (Gráfico 4) não foram superiores às médias do tempo de internação dos grupos que não tiveram esses hábitos ao final da pesquisa (21,1 dias).

A média do tempo de internação em pacientes que referiram hipertensão arterial sistêmica (18,8 dias) não foi superior a média dos pacientes que negaram essa comorbidade (21,7 dias) (Gráfico 5), enquanto os pacientes que referiram diabetes *mellitus* (23,2 dias) tiveram uma média de tempo de internação superior (19,3 dias) (Gráfico 6).

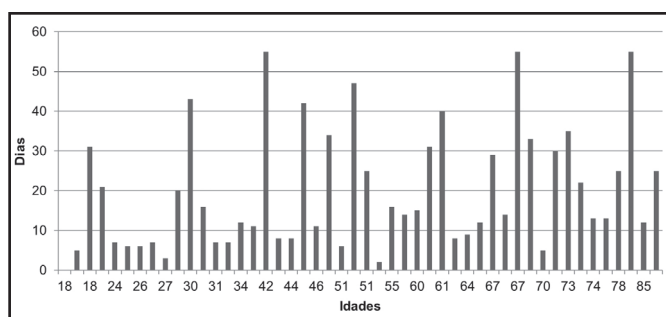


Gráfico 1 – Correlação entre a idade e o tempo de internação (n = 48).

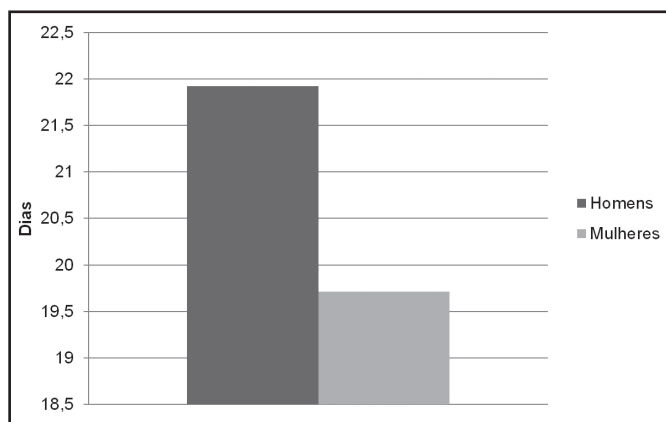


Gráfico 2 – Correlação entre o sexo e o tempo de internação (n = 48).

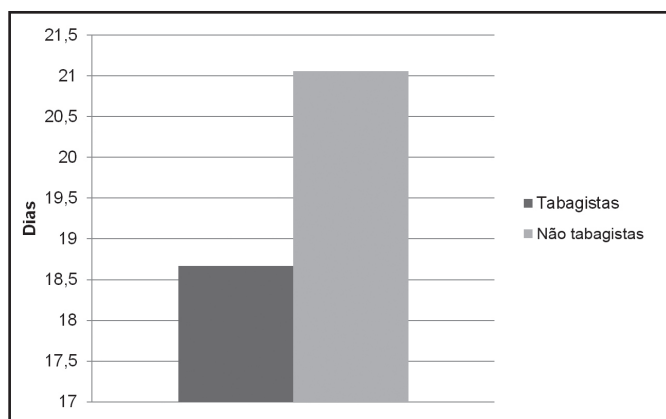


Gráfico 3 – Correlação entre tabagismo e tempo de internação (n = 48).

A escala Likert foi aplicada aos pacientes que relataram dor durante a internação a fim de avaliar a mudança da percepção dor. As médias do tempo de internação dos pacientes que não sentiram dor e daqueles que sentiram dor e tiveram sua melhora classificada como grandes, moderadas ou pequenas mudanças são mostradas no gráfico 7.

A tabela 1 apresenta as médias de tempo de internação segundo a situação socioeconômica da população em estudo. Observou-se que o tempo de internação dos pacientes com renda familiar maior que cinco salários mínimos foi menor que aqueles com renda inferior a esta. Quatro pacientes não souberam informar a renda familiar e estes obtiveram uma média de 24,25 dias de internação.

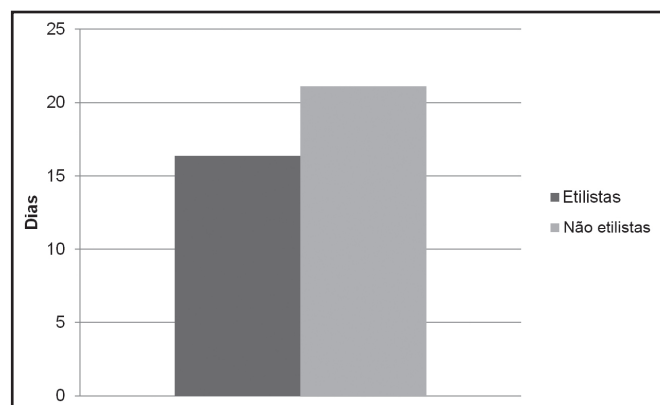


Gráfico 4 – Correlação entre etilismo e tempo de internação (n = 48).

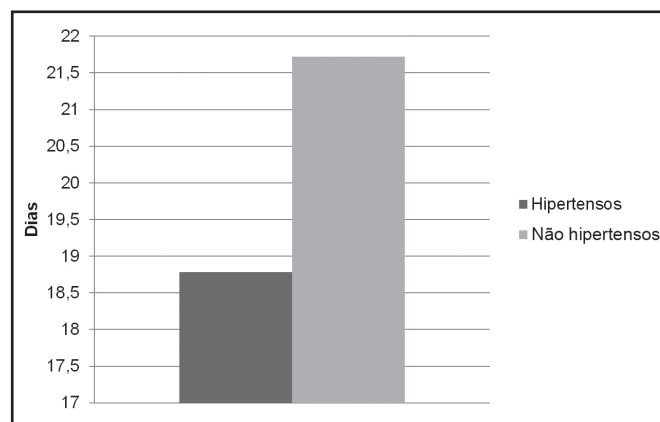


Gráfico 5 – Correlação entre hipertensão arterial sistêmica (n = 48).

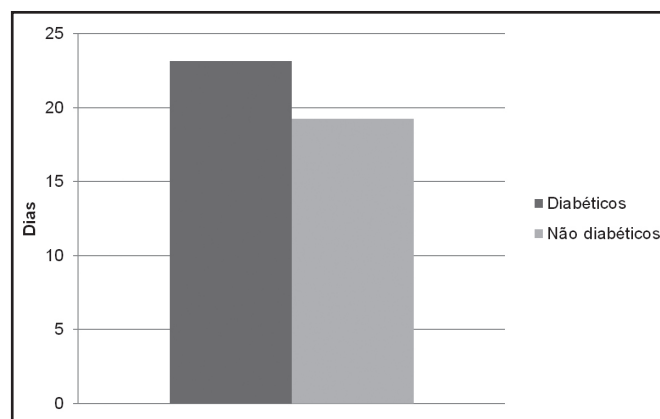


Gráfico 6 – Correlação entre diabetes e o tempo de internação (n = 48).

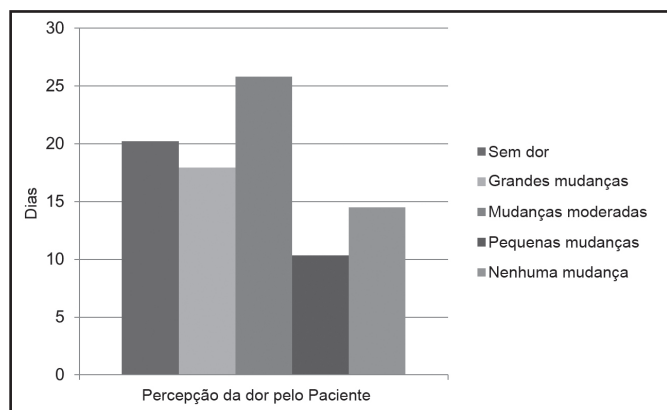


Gráfico 7 – Correlação entre grau de melhora da dor durante a internação e o tempo de internação (n = 48).

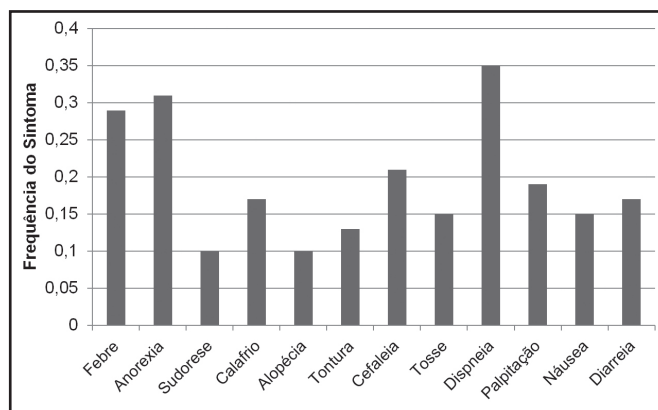


Gráfico 8 – Frequência de sintomas apresentados durante a internação (n = 48).

Tabela 1 – Média do tempo de internação por renda familiar (n = 48).

Renda Familiar (em salários mínimos)	Média do Tempo de Internação (dias)
0,5 – 1	20,23
1 a 2	22,57
2 a 5	19,3
5 a 10	7,5

A média do tempo de internação mostrou tendência decrescente com o aumento do grau de escolaridade (Tabela 2). A média do tempo de internação foi alta para a categoria ensino superior completo, mas houve apenas um paciente, de modo que essa média não reflete bem a categoria.

Tabela 2 – Média do tempo de internação por escolaridade (n = 48).

Escolaridade	Média do Tempo de Internação (dias)
Não estudou	22,9
Ensino fundamental incompleto	22,6
Ensino fundamental completo	20,5
Ensino médio incompleto	17,3
Ensino médio completo	13,8
Ensino superior incompleto	9
Ensino superior completo	40

O sintoma mais frequente nos pacientes da pesquisa foi dispneia (35%). Os sintomas que apresentaram frequência superior a 10% foram incluídos no gráfico 8.

Os medicamentos mais utilizados pelos pacientes no estudo eram analgésicos (81%), seguidos por inibidor de bomba de prótons (75%), anti-hipertensivos (69%) e antieméticos (69%). O gráfico 9 mostra as frequências de uso das classes de medicamentos pelos pacientes do estudo.

Análise das variáveis

Para analisar estatisticamente cada variável, a amostra foi dividida em dois grupos, de acordo com o tempo de internação:

G1 – Pacientes cujo tempo de internação foi menor que 10 dias.

G2 – Pacientes cujo tempo de internação foi maior que 10 dias.

O ponto de corte do tempo de internação em 10 dias foi baseado

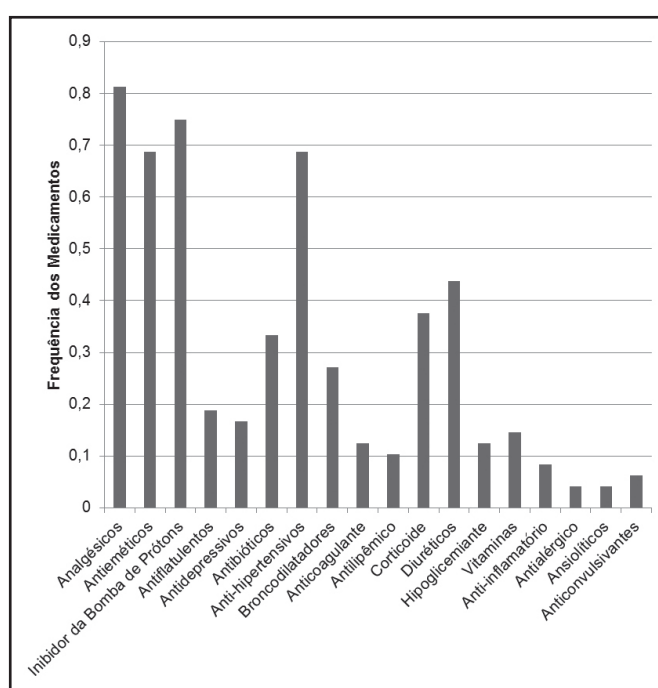


Gráfico 9 – Frequência de medicamentos utilizados durante a internação (n = 48).

nos dados do Sistema de Informações Hospitalares – DATASUS⁴, que informa que durante 2009, em João Pessoa, PB, a média do tempo de internação entre pacientes de clínicas médicas em hospitais públicos de média e alta complexidade foi de 9,3 dias. As médias das idades foram 38,1 em G1 e 53,4 em G2, diferença estatisticamente significativa a partir do teste de Mann-Whitney, com nível de significância $p = 0,004$.

A percepção da mudança da dor pelo paciente, avaliada através da escala Likert, foi analisada a partir do teste Qui-quadrado, com significativa predominância de grande melhora da dor no grupo com menor tempo de internação (G1), apresentando $p = 0,014$ (Tabela 3). Não entraram na análise os pacientes que não sentiram dor durante toda a internação.

De acordo com um estudo, o tempo de permanência ou a duração da internação está relacionado a fatores socioeconômicos como escolaridade e renda familiar¹⁴. Segundo o presente

estudo, houve predominância de indivíduos com escolaridade mais alta no grupo com menor tempo de internação (G1), diferença estatisticamente significativa a partir do teste Qui-quadrado, com $p = 0,001$ (Tabela 3). A baixa escolaridade teve relevância estatisticamente significativa como determinantes de internação prolongada também de acordo com a literatura consultada¹⁵. Essa relação se baseia em função de que a falta de escolarização faz com que os pacientes tenham menos cuidados com a saúde¹⁶.

A renda familiar em salários mínimos também não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos segundo o teste Qui-quadrado (Tabela 3). Não entraram na análise os pacientes que não souberam informar a renda familiar, para se evitar um viés.

As variáveis tabagismo, etilismo, hipertensão e diabetes *mellitus* apresentaram frequências de presença maiores no grupo de maior tempo de internação (G2), mas as diferenças não se mostraram significativas segundo o teste Qui-quadrado (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição das variáveis categóricas nos grupos formados (n = 48).

Variáveis		G1*	G2*	Total	Valor de p
Sexo	Masculino	5	8	13	0,511
	Feminino	10	25	35	
Tabagismo	Sim	4	11	15	0,644
	Não	11	22	33	
Etilismo	Sim	2	6	8	0,676
	Não	13	27	40	
Hipertensão	Sim	6	17	23	0,459
	Não	9	16	25	
Diabetes	Sim	2	11	13	0,148
	Não	13	22	35	
Renda**	0,5-1	4	9	13	0,232
	01/fev	5	16	21	
	>2	5	4	9	
Escolaridade	Não estudou	2	7	9	0,001
	Fundamental	3	22	25	
	Maior	10	4	14	
Mudança da dor***	Grande mudança	12	8	20	0,014
	Mudança Moderada a ausente	1	8	9	

* G1 – Pacientes cujo tempo de internação foi menor que 10 dias.

G2 – Pacientes cujo tempo de internação foi maior que 10 dias.

**Renda Familiar em salários mínimos.

***Percepção do paciente sobre a mudança da dor sentida durante a internação.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a média do tempo de internação dos pacientes foi de 20,9 dias, número que está acima da média nacional, que é 9,3 dias, para hospitais de média e alta complexidade⁴. Contudo, encontra-se em concordância com estudo realizado previamente¹¹, que relatou a média do tempo de internação dos pacientes na clínica médica do HULW como sendo, em média, 27,3 dias. Desta forma, verificou-se que o HULW mantém tempo de internação acima da média nacional.

A duração média de internação pode estar relacionada à estrutura etária da população^{14,17}. As médias das idades foram 38,1 em G1 e 53,4 em G2, diferença estatisticamente significativa a partir do teste de Mann-Whitney, com nível de significância $p = 0,004$, que revelou que o tempo de internação está aumentado nos pacientes com maior idade.

A dor é o principal fator capaz de modificar a qualidade de vida do paciente. Pacientes que referem dor de grande intensidade têm pior evolução clínica, quando comparados com pacientes que referem dor leve ou não referem tal sintoma, sendo possível que a dor interfira no tempo de internação¹⁸.

Pacientes que permaneceram menos tempo internados tiveram percepção de grande melhora da dor. Em estudo comparando técnicas anestésicas por infiltração local e subaracnoidea em artroplastias, encontrou menor tempo de internação no mesmo grupo que referia menor dor, mostrando que de fato a dor é um fator determinante na internação do paciente¹⁹. Outra pesquisa relata que poucas puérperas tiveram prolongamento da internação após cesariana devido ao adequado controle da dor²⁰. Sugerem-se novos estudos que realizem acompanhamento de pacientes após internação avaliando a melhora da dor ou se houve a cronificação.

Embora o tabagismo não mostre ter relação com o tempo de internação neste estudo, outras pesquisas mostram que há associação extremamente forte do tabagismo com as internações em ambos os sexos⁷. Estudo verificou maior contingente de internações entre os homens e mulheres ex-fumantes, 10,0% e 8,4%, respectivamente²¹. As consequências que o uso crônico de tabaco motiva as internações, tais como infecções, hérnias (da parede abdominal e inguinal), atelectasias, ventilação mecânica prolongada, crises de delírio pela abstinência da nicotina, doença tromboembólica, além de complicações cardiovasculares, tais como o infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e arritmias²².

Da mesma forma que no presente estudo, outros autores relatam que o abuso de álcool mostrou-se um fator independente para o prolongamento do tempo de internação em sua amostra⁶. Apesar deste achado, sabe-se que pacientes alcoólatras têm maior risco de contrair infecções bacterianas quando internados em UTI, o que contribui para o prolongamento do tempo de internação²³. Além disso, as diferentes consequências que o uso abusivo pode acarretar como câncer, hepatite, cirrose, gastrite, úlcera, desnutrição, problemas cardíacos e de pressão arterial, podem justificar maior tempo de internação dos pacientes dependentes.

As taxas de internação dos pacientes com diabetes *mellitus* foram relatadas como superiores aos da população em geral, sendo, inclusive, alta a prevalência de readmissão hospitalar desses pacientes. Estima-se que diabéticos com duas ou mais admissões hospitalares passam sete vezes mais tempo internados que aqueles que tiveram apenas uma admissão hospitalar⁹. O achado de independência do tempo de internação em relação à diabetes *mellitus* contradiz a literatura que mostra maior tempo de permanência de internação e, conseqüentemente, custos totais, para os pacientes com essa morbidade do que os pacientes sem a condição²⁴.

A ausência de significância encontrada na correlação entre hi-

pertensão arterial e o prolongamento da internação também foi relatada por outro autor, em estudo com 1332 pacientes idosos acima de 35 anos²⁵. Em oposição, outros estudos referem significativo aumento do tempo de internação em pacientes hipertensos⁸ e, ainda, relatos de que a redução da administração de sódio reduz a internação de pacientes após falência cardíaca aguda²⁶.

A ocorrência de infecção hospitalar determina um aumento no tempo de internação, do tempo de afastamento do trabalho, dos custos de internação e nos índices de mortalidade na população acometida. Alguns estudos correlacionaram o aumento da duração e dos custos da internação à septicemias²⁷⁻²⁹, infecções fúngicas³⁰⁻³² e infecções hospitalares¹⁰. Um estudo prospectivo demonstrou que as principais complicações relacionadas com o tempo de internação foram pneumonias hospitalares e infecção endovascular³³. Outro observou que infecções hospitalares em pacientes internados na UTI eram comuns e aumentavam com o tempo de internação³⁴. O presente estudo não verificou a ocorrência de nenhum caso de infecção hospitalar entre os pacientes internados.

Na presente pesquisa, o pequeno tamanho da amostra pode ter reduzido a significância da correlação entre as variáveis, sugerindo-se estudos com amostras maiores para avaliar a relação entre hipertensão arterial sistêmica e tempo de internação.

REFERÊNCIAS

- Silva AAM, Gomes UA, Tonial SR, et al. Fatores de risco para hospitalização de crianças de um a quatro anos em São Luís, Maranhão, Brasil. *Cad Saúde Pública* 1999;15(4):749-57.
- Siqueira AB, Cordeiro RC, Perracini MR, et al. Impacto funcional da internação hospitalar de pacientes idosos. *Rev Saúde Pública* 2004;38(5):687-94.
- Sousa-Muñoz RL, Bezerra MWR, Lima Júnior ZB, et al. Fatores relacionados com permanência hospitalar prolongada em clínica médica. Congresso Médico da Paraíba; João Pessoa: Anais do XX Congresso Médico da Paraíba; 1999.
- DATASUS. Brasil; 2011 jun [acesso 2011 jul 15]. Sistema de informações hospitalares. Disponível em www.datasus.gov.br.
- Budó MLD, Nicolini D, Resta DG, et al. A cultura permeando os sentimentos e as reações frente à dor. *Rev Esc Enferm USP* 2007;41(1):36-43.
- García-Vidal C, Carratalà J, Díaz V, et al. Factors associated with prolonged hospital stay in community-acquired pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(3):160-4.
- Afonso FM, Sichieri R. Associação do índice de massa corporal e da relação cintura/quadril com hospitalizações em adultos do Município do Rio de Janeiro, RJ. *Rev Bras Epidemiol* 2002;5(2):153-63.
- Al-Eithan MH, Amin M, Robert AA. The effect of hemiplegia/hemiparesis, diabetes mellitus, and hypertension on hospital length of stay after stroke. *Neurosciences (Riyadh)* 2011;16(3):253-6.
- Bo S, Ciccone G, Grassi G, et al. Patients with type 2 diabetes had higher rates of hospitalization than the general population. *J Clin Epidemiol* 2004;57(11):1196-201.
- Lee J, Imanaka Y, Sekimoto M, et al. Risk-adjusted increases in medical resource utilization associated with health care-associated infections in gastrectomy patients. *J Eval Clin Pract* 2010;16(1):100-6.
- Sousa-Muñoz RL, Pereira GCB, Fernandes BM et al. Enfermarias de Hospital Universitário como Cenário de Ensino de Iniciação ao Exame Clínico. *Revista Espaço do Currículo*. [No Prelo]
- Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et al. Determining a Minimal Important Change in a Disease-Specific Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47(1):81-7.
- Freire E. Avaliação da responsividade em qualidade de vida relacionada à saúde: Um estudo prospectivo em pacientes com lupus eritematoso sistêmico. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina. 2008.
- Mathias TAF, Soboll MLMS. Morbidade hospitalar em município da região Sul do Brasil em 1992. *Rev Saúde Pública* 1996;30(3):224-32.
- Campomizzi JB. Fatores clínicos e sociais relacionados com o tempo de hospitalização de pacientes com tuberculose na enfermaria de tisiopneumologia do Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, no ano de 2008. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2010.
- Pitanga FJG, Lessa I. Associação entre inatividade física no tempo livre e internações hospitalares em adultos na cidade de Salvador-Brasil. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2008;10(4):347-53.
- Peixoto SV, Giatti L, Afradique ML, et al. Custo das internações hospitalares entre idosos brasileiros no âmbito do Sistema Único de Saúde. *Epidemiol Serv Saúde* 2004;13(4):239-46.
- Garip Y, Eser F, Bodur H. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: comparison of RAQoL with other scales in terms of disease activity, severity of pain, and functional status. *Rheumatol Int* 2011;31(6):769-72.
- Essving P, Axelsson K, Åberg E, et al. Local infiltration analgesia versus intrathecal morphine for postoperative pain management after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011;113(4):926-33.
- Gunnarsdottir J, Bjornsdottir T, Halldorsson T, et al. Shortened hospital stay for elective cesarean section after initiation of a fast-track program and midwifery home-care. *Laeknabladid* 2011;97(7-8):407-12.
- McGhee SM, Ho LM, Lapsley HM, et al. Cost of tobacco-related diseases, including passive smoking, in Hong Kong. *Tob Control* 2006;15(2):125-30.
- Kirchenchtein C. Tabagismo. *RBM* 2011;68(3):13-5.
- Gacouin A, Legay F, Camus C, et al. At-risk drinkers are at higher risk to acquire a bacterial infection during an intensive care unit stay than abstinent or moderate drinkers. *Crit Care Med* 2008;36(6):1735-41.
- Tomlin AM, Dovey SM, Tilyard MW. Risk factors for hospitalization due to diabetes complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80(2):244-52.
- Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(5):507-19.
- Tafreshi J, Hoang TM, Grigorian T, et al. Impact of iatrogenic, excessive, nondietary sodium administration in patients with acute heart failure exacerbation on hospital length of stay. *Pharmacotherapy* 2011;31(1):58-61.
- Shupp JW, Pavlovich AR, Jeng JC, et al. Epidemiology of bloodstream infections in Burn-Injured Patients: A Review of the National Burn Repository. *J Burn Care Res* 2010;31(4):521-8.
- Tarricone R, Torbica A, Franzetti F, et al. Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost-effectiveness

- of closed vs. open infusion containers. The case of Intensive Care Units in Italy. *Cost Eff Resour Alloc* 2010;8:8.
29. Vrijens F, Hulstaert F, Van de Sande S, et al. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infections: linking national surveillance data to clinical and financial hospital data to estimate increased length of stay and healthcare costs. *J Hosp Infect* 2010;75(3):158-62.
30. Raka L, Kalenc S, Bosnjak Z, et al. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in central intensive care unit in Kosovo Teaching Hospital. *Braz J Infect Dis* 2009;13(6):408-13.
31. Hsu DI, Nguyen M, Nguyen L, et al. A multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. *J Antimicrob Chemoth* 2010;65(8):1765-70.
32. Kim A, Nicolau DP, Kuti JL. Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States. *Mycoses* 2011;54(5):e301-12.
33. Molnar S, Belletti GA, Yorio MA. Long duration of hospital stay in a clinical service. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2005;62(1):8-14.
34. Magnason S, Kristinsson KG, Stefansson TS, et al. Nosocomial infections in the Intensive Care Unit at Landspítalinn. *Laeknabladid* 1996;82(1):60-5.

Presença de anti-RO prediz aparecimento de lesão valvar em artrite reumatoide*

Presence of anti-RO predicts onset of valve lesions in rheumatoid arthritis

Laís Zanlorenzi¹, Paula de Oliveira Azevedo¹, Marília Barreto Silva², Thelma Skare²

*Recebido do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Curitiba, PR.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Alguns autoanticorpos são associados com achados clínicos peculiares. Pacientes com artrite reumatoide (AR) podem apresentar autoanticorpo anti-RO. O objetivo deste estudo foi estudar a prevalência e associações clínicas do anticorpo anti-RO em pacientes com AR.

MÉTODO: Foram estudados 385 pacientes diagnosticados com AR e que possuíam teste Elisa para anti-RO. Também foram analisadas informações referentes ao perfil do paciente, avaliação funcional, DAS-28, manifestações extra-articulares, função tireoidiana, perfil de autoanticorpos e de tratamento.

RESULTADOS: A prevalência do anticorpo anti-RO foi de 8,31%. Não houve diferença significativa em relação ao sexo, HAQ, DAS-28, classificação funcional em pacientes com anti-RO positivo ($p = ns$). Pacientes com anti-RO apresentaram idade menor ao diagnóstico ($p = 0,02$). Em relação às manifestações extra-articulares, encontrou-se maior prevalência de lesões valvares cardíacas ($p < 0,001$) em pacientes com anticorpo anti-RO. Não foram encontradas diferenças significativas na análise de outras desordens extra-articulares, associação com hipotireoidismo, amiloidose, tratamentos indicados, presença de fator reumatoide (FR) e anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP).

CONCLUSÃO: Pacientes com AR que apresentam o anticorpo anti-RO tem um início de doença mais precoce. O anticorpo anti-RO é um fator de risco para o desenvolvimento de lesões valvares. Não foram encontradas relações do anti-RO com tireoidopatias, amiloidose secundária e escolha de tratamento.

Descritores: Anti-RO, Artrite reumatoide, Lesões valvares, Síndrome de Sjögren.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Some auto antibodies are associated with peculiar clinical findings. Patients with rheumatoid arthritis (RA) may have anti-RO antibodies. The objective of this study was to investigate the prevalence and clinical associations of anti-RO antibodies in RA patients.

METHOD: We studied 385 patients with RA for anti-RO by Elisa testing and for clinical profile, functional assessment, DAS-28, extra-articular manifestations, thyroid function, auto antibodies and treatment.

RESULTS: The prevalence of anti-RO was 8.31%. There was no significant difference in sex distribution, HAQ, DAS-28, functional classification in patients with positive anti-RO ($p = ns$). Patients with anti-RO were younger at diagnosis ($p = 0.02$). Analyzing extra-articular disorders we found a greater prevalence of cardiac valve lesions ($p < 0.001$) in patients with anti-RO antibodies. No differences were found in other extra-articular manifestations, associated hypothyroidism, amyloidosis, treatment requirements, presence of rheumatoid factor (RF) and anti citrullinated protein antibodies (ACPA).

CONCLUSION: RA patients with anti-RO have disease onset at earlier age. Anti-RO is a risk factor for the development of valve lesions. There is no association between this antibody and thyroid disease, amyloidosis and treatment needs.

Key words: Anti-RO, Rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, Valve lesions.

INTRODUÇÃO

Artrite reumatoide (AR) é uma doença reumática crônica que pode se apresentar com uma ampla gama de achados clínicos e gravidade¹. Manifestações extra-articulares, como nódulos reumatoides, vasculites, desordens oculares, pulmonares e cardíacas são alguns dos achados clínicos responsáveis por esta diversidade e pelo perfil de anticorpos, que inclui fator reumatoide (FR), anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP), anticorpos antinucleares (FAN), anti-RO e anti-La².

Alguns anticorpos são associados com certas manifestações clínicas, sendo que a sua presença pode ajudar o clínico a prever quais dessas desordens estarão presentes^{3,4}. Anti-RO, que é tipicamente encontrado na síndrome de Sjögren (SJ) primária, tem sido associado a sintomas como xerofthalmia e xerostomia e SJ secundária em AR^{4,5}, lúpus eritematoso sistêmico (LES)^{3,4}, esclerodermia⁴ e cirrose biliar primária⁴. A fotossensibilidade também está rela-

1. Acadêmicas de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná. Curitiba, PR, Brasil
2. Médicas do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil

Apresentado em 01 de fevereiro de 2012

Aceito para publicação em 01 de junho de 2012

Conflitos de interesse: Nenhum; Fontes de fomento - Nenhuma

Endereço para correspondência:

Dra. Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

80310-420 Curitiba, PR.

E-mail: tskare@onda.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

cionada com a presença deste anticorpo em pacientes com LES, lúpus neonatal ou lúpus cutâneo subagudo⁴.

Anti-RO está presente em 3% a 15% dos pacientes com AR^{1,4,5}, e neste contexto, tem sido associado ao maior aparecimento de manifestações extra-articulares, como nódulos⁵, sintomas da síndrome seca, vasculites cutâneas e leucopenia^{1,5}. Também foi relacionado com uma ampla gama de marcadores de ativação imunológica (como hipergamaglobulinemia, altos títulos de FR e FAN e ativação do complemento)^{1,6}. Tishler e col.⁷ encontraram uma associação do anti-RO com o HLA-DR4 em pacientes com AR, embora isto não tenha sido confirmado por outros estudos⁵.

O objetivo deste estudo foi estudar a prevalência do anti-RO em uma população de pacientes com AR do Sul do Brasil e buscar associações deste anticorpo com o perfil clínico e sorológico.

MÉTODO

Realizou-se este estudo em que todos os pacientes incluídos preencheram pelo menos 4 critérios da classificação do Colégio Americano de Reumatologia (1987), examinados em um único centro universitário. Essa amostra representa todos os pacientes com AR observados durante um ano e que aceitaram participar do estudo, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Prontuários foram revisados para dados demográficos, quadro clínico (presença de manifestações extra-articulares, HAQ, índice funcional de Steinbrocker e DAS-28 4v, doenças associadas, presença de auto anticorpos (FR, FAN, anti-CCP) e uso de medicamentos. As desordens extra-articulares consideradas foram (a) SJ secundária, com diagnóstico feito de acordo com os critérios Americano-Europeu; (b) nódulos, detectados por exame físico; (c) episclerite, esclerite e *escleromalacia perforans*, confirmados por exame oftalmológico; (d) lesão pulmonar intersticial, quando foram encontradas alterações como imagem em vidro fosco, fibrose, faveolamento em tomografia computadorizada (TC) de alta resolução; (e) úlcera de perna - quando presente no exame físico e não atribuída a outra doença; (f) lesão valvar cardíaca, quando presente em ecocardiografia transtorácica; (g) serosites (pleurite e pericardite), quando detectadas clinicamente ou por exames de imagem como radiografia torácica, TC torácica e ecocardiografia.

As doenças associadas consideradas foram (a) depósito de amiloide: quando a biópsia de gordura subcutânea positiva; (b) hipotireoidismo: quando níveis séricos de TSH acima de 4,5 µg/mL em pelo menos duas medidas.

Anti-RO foi pesquisado através de exame de ELISA, usando o *kit* comercial *ELISA* (*Orgentec Diagnostika GmbH, Germany*); foram considerados positivos valores acima de 25 U/mL, de acordo com as instruções do fabricante.

Os dados coletados foram analisados através de tabelas de frequência e contingência. Os testes utilizados para a análise de associações foram o Exato de Fisher e Qui-quadrado, para dados nominais, e teste t não pareado Mann-Whitney, para dados numéricos. Variáveis com $p < 0,05$ na análise univariada foram submetidas a análise através de um modelo de regressão logística para determinar o *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Para os cálculos, foram utilizados *software* Graph Pad Prism version 4.0 e Medcalc version 12.1.3.0. Foi adotado um nível de significância de 5%.

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (processo nº 10720/2010),

RESULTADOS

Foram estudados 385 pacientes: 87,8% (n = 338) do sexo feminino e 12,2% (n = 47) do sexo masculino. A idade média foi de 53,18 ± 12,16 anos (variando de 22 a 89 anos) e a idade ao diagnóstico foi de 43,41 ± 12,91 anos (variando de 16 a 83 anos). A exposição ao fumo foi encontrada em 49,7% (181/362); 24,3% (88/362) declararam ser tabagistas e 25,7% (93/362) ex-tabagistas. A avaliação da classe funcional estava disponível em 351 pacientes, sendo 4,8% classe 4; 10,2% classe 3; 35,9% classe 2 e 49,0% classe 1. DAS-28 4v estava disponível em 271 pacientes e a média desse foi de 3,66 ± 1,57 (valores variando entre zero e 9,19); foi obtido HAQ de 283 pacientes e o valor médio foi de 1 (entre zero e 3).

O perfil clínico e de autoanticorpos nestes pacientes estão relatados na tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas e sorológicas em pacientes com artrite reumatoide.

	n = 385	%
Sintoma de olho seco	141/375	37,6
Sintoma de boca seca	161/375	42,93
Teste de Schirmer positivo	102/341	29,91
Biópsia glandular positiva	136/343	39,65
Síndrome de Sjögren secundária	52/321	16,19
Pleurite	10/356	2,88
Doença intersticial pulmonar	59/358	16,48
Doença da esclera	9/359	2,50
Pericardite	3/356	0,84
Lesão valvar na ecocardiografia	33/360	9,16
Nódulos reumatoides	53/377	14,05
Úlceras de perna	1/356	0,28
Síndrome de Felty	2/356	0,56
Vasculite de pele	9/356	2,52
Fator reumatoide positivo	261/365	71,50
Anticorpo anti-peptídeo cítrico citrulinado	109/144	75,69
Anticorpo antinuclear positivo	109/378	28,83
Hipotireoidismo	70/359	19,49
Depósito de amiloide positivo	21/142	14,79

Nesta amostra, 47,3% estavam em uso de antimaláricos; 63,3% em uso de metotrexato; 23,8% utilizavam leflunomide; 8,05% sulfasalazina; 6,4% em uso de fármacos anti-TNF e 74,5% utilizavam prednisona.

Nesta população, o anticorpo anti-RO estava presente em 8,3% pacientes (32/385).

Comparação de pacientes com AR de acordo com a presença de anti-RO.

Comparando os dados demográficos entre os pacientes com AR anti-RO positivos e negativos, nenhuma diferença foi encontrada na distribuição por sexo ($p = 0,78$). Pacientes com a presença do anti-RO tiveram início da doença mais cedo do que os com anti-RO negativo ($p = 0,02$; idade média de diagnóstico de pacientes

Tabela 2 – Perfil clínico dos pacientes com artrite reumatoide de acordo com a presença de anti-RO (n = 385).

	Anti-RO Positivo n = 32		Anti-RO Negativo n = 353		Valor de p
Síndrome de Sjögren secundária	9/30	30%	43/291	14,77%	0,03
Pleurite	1/30	3,33%	9/326	2,76%	0,59
Doença intersticial pulmonar	5/30	16,66%	53/328	16,15%	0,94
Doenças da esclera	0/30	0	9/328	2,74%	1,00
Pericardite	1/30	3,33%	2/326	0,84%	0,23
Lesão valvar cardíaca	8/30 (*)	26,6%	25/330	7,57%	<0,001
Nódulos reumatóides	6/31	9,35%	49/346	14,16%	0,43
Vasculite de pele	2/30	6,66%	7/326	2,14%	0,17
Hipotireoidismo	6/31	19,35%	65/328	19,82%	0,95
Depósito de amilóide	3/14	21,42%	18/128	14,06%	0,43

(*) - As lesões valvares cardíacas foram: insuficiência aórtica (n = 3), insuficiência mitral (n = 3), dupla lesão aórtica (n = 1), insuficiência mitral e insuficiência aórtica (n = 1).

anti-RO positivo de $38,38 \pm 13,54$ anos *versus* $43,87 \pm 12,77$ anos em anti-RO negativos). Exposição ao tabaco foi mais comum em pacientes anti-RO negativos (49,4%) do que anti-RO positivos (29,0%), com $p = 0,029$.

Não houve diferenças na análise do HAQ ($p = 0,73$), do DAS-28 ($p = 0,57$) ou da classe funcional de Steinbrocker ($p = 0,50$).

A comparação dos dados clínicos pode ser vista na tabela 2, que mostra maior prevalência de SJ secundária e lesões valvares cardíacas na população anti-RO positiva.

Analisando a presença de autoanticorpos de acordo com a positividade do anti-RO, não encontramos nenhuma relação com FR ($p = 0,54$) ou anti-CCP ($p = 1,0$), mas uma associação positiva foi encontrada com os anticorpos antinucleares ($p < 0,0001$).

Nenhuma associação pode ser encontrada em relação ao uso dos medicamento para a AR e o anti-RO: antimaláricos ($p = 0,24$), metotrexato ($p = 0,78$), corticosteroides ($p = 0,95$), leflunomida ($p = 0,87$), sulfassalazina ($p = 0,31$) e anti-TNF alfa ($p = 1,0$).

Quando SJ secundária, lesões cardíacas valvares, anticorpos antinucleares positivos e idade de início da doença foram estudados por meio de regressão logística, apenas os anticorpos antinucleares (OR 5,96, IC 95% = 2,57-13,86), lesão valvar cardíaca (OR 4,53, IC 95% = 1,65-12,33) e a idade de início da doença (OR = 0,95, IC 95% = 0,91-0,84) permaneceram em associação com anti-RO.

DISCUSSÃO

O anticorpo anti-RO já foi encontrado em várias doenças autoimunes e manteve em cada uma delas uma associação com certos achados clínicos⁴⁻⁶. No LES, tem sido associado com a presença de HLA DR3, início da doença mais tardio, fotossensibilidade, artropatia deformante como Jaccoud e menor prevalência de doença renal^{4,8}. Na esclerodermia, em que ocorre em 3% a 11% dos casos^{4,9,10}, ele é associado à síndrome sicca, fotossensibilidade e envolvimento pulmonar grave¹⁰⁻¹³. Na AR, tem sido descrito em associação com síndrome sicca, fotossensibilidade, complemento reduzido e à maior prevalência de efeitos colaterais ao uso dos sais de ouro e d-penicilamina^{1,4,5}.

No presente estudo, que foi focado nos achados clínicos de pacientes com AR anti-RO positivos, três associações estiveram

presentes. O primeiro foi com o início da doença mais precoce, embora tenha sido possível verificar que estes pacientes não tiveram um pior resultado no índice funcional, HAQ e DAS ou ao uso de medicamentos. A segunda associação, já esperada, era com a presença de anticorpos antinucleares.

A terceira associação e mais interessante foi com lesões valvares cardíacas. O anti-RO tem sido associado a várias manifestações cardíacas, principalmente de distúrbios de condução em crianças que desenvolvem lúpus neonatal¹⁴. No mesmo contexto, os casos de cardiomiopatia e endomiocardiofibrose foram encontrados mostrando um tropismo de anti-RO para os tecidos cardíacos^{4,15}. Em jovens apresentando LES, o anti-RO tem sido associado com maior comprometimento cardíaco (miocardite e pericardite)¹⁶. No entanto, estes achados em adultos ainda são controversos. Estudos em pacientes com lúpus anti-RO positivos não mostraram nenhuma mudança no intervalo PR¹⁷, mas distúrbios da condução com aumento do intervalo QTc foram detectados¹⁸. Um grupo de pesquisadores¹⁹ encontraram associação positiva de anti-RO com a presença de lesões valvar em 62 pacientes com LES, o que implica uma relação causal entre o autoanticorpo e a lesão cardíaca. Com os presentes achados sugere-se que pacientes com AR anti-RO positivos devam ser submetidos à seleção cuidadosa de defeitos valvares.

CONCLUSÃO

Na amostra de pacientes com AR estudada, foi demonstrada uma prevalência de anti-RO de 8,3%, sendo que este autoanticorpo foi mais comum em pacientes com início da doença mais precoce e lesões valvares cardíacas. Nenhuma associação pode ser estabelecida com outros auto anticorpos, tais como FR e anti-CCP, ou a particularidades no tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Cavazzana I, Franceschini F, Quinzanini M, et al. Anti Ro/SSA antibodies in rheumatoid arthritis: clinical and immunologic associations. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(1):59-64.
2. Kvien T, Scherer HU, Burmester GR. Rheumatoid arthritis. In: Bijlsma JWJ, (editor). *Eular compendium on rheumatic diseases*.

- Italy: BMJ Publishing Group Ltd; 2009. p. 61-80.
3. Hoffman IE, Peene I, Meheus L, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1155-8.
 4. Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 2005;38(1):55-63.
 5. Schneeberger E, Citera G, Heredia M, et al. Clinical significance of anti-Ro antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27(4):517-9.
 6. Boire G, Ménard HA. Clinical significance of anti-Ro(SSA) antibody in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15(3):391-4.
 7. Tishler M, Nyman J, Wahren M, et al. Anti-Ro (SSA) antibodies in rheumatoid arthritis patients with gold-induced side effects. *Rheumatol Int* 1997;17(4):133-5.
 8. Franceschini F, Cretti L, Quinzanini M, et al. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus is associated with anti bodies anti SSA/Ro and SSB/La. *Lupus* 1994;3(5):419-22.
 9. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine* 1995;74(3):109-30.
 10. Parodi A, Puiatti P, Reborá A. Serologic profiles as prognostic clues for progressive systemic scleroderma: the Italian experience. *Dermatologica* 1991;183(1):15-20.
 11. Fujimoto M, Shimozuma M, Yazawa N, et al. Prevalence and clinical relevance of 52- kDa and 60-kDa Ro/SS-A autoantibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56(11):667-70.
 12. Antonioli C, Franceschini F, Cavazzana I, et al. Anti-Ro/SSA antibodies in systemic sclerosis (SSc): Determination of the fine specificity, clinical and laboratorial correlations. *Arthritis Res* 2002;4:A27.
 13. Breit SN, Cairns D, Szentirmay A, et al. The presence of Sjögren syndrome is a major determinant of pattern of interstitial lung disease in scleroderma and other connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1989;16(8):1043-9.
 14. Buyon JB, Brucato A. Neonatal lupus. *Sem Clin Immunol* 1998;15(1):5-19.
 15. Hornberger LK, Al Rajaa N. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. *Scand J Immunol* 2010;72(3):189-97.
 16. Oshiro AC, Derbes SJ, Stopa AR, et al. Anti-Ro/SS-A and anti La/SS-B antibodies associated with cardiac involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997;56(4):272-4.
 17. Costa M, Gameiro Silva MB, Silva JA, et al. Anti-RO anti-LA anti-RNP antibodies and eletrocardiogram's PR interval in adult patients with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port* 2008;33(2):173-6.
 18. Bourré-Tessier J, Clarke AE, Huynh T, et al. Prolonged corrected QT interval in anti-Ro/SSA-positive adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2011;63(7):1031-7.
 19. Shahin AA, Shahin HA, Hamid MA, et al. Cardiac involvement in patients with systemic lupus erythematosus and correlation of valvular lesions with anti Ro/SS-A and anti La/SS-B antibody levels. *Mod Rheumatol* 2004;14(2):117-22.

Epidemiologia, estratégias e evolução de pacientes submetidos à ventilação mecânica*

Epidemiology, strategies and outcome of patients submitted to mechanical ventilation

Péricles Almeida Delfino Duarte¹, Alisson Venazzi², Erica Fernanda Osaku³, Cecília Keiko Miúra⁴, Paulo Marcelo Schiavetto⁵, Cláudia Rejane L. de Macedo Costa³, Erika Bruneri⁶, Annavilma Casagrande Eduardo⁷, Kharine Gazlik Pessoa Vini⁸, Cintia Teixeira Rossato Mora⁹, Amaury Cesar Jorge¹⁰

*Recebido da Unidade de Terapia Intensiva Geral do Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Cascavel, PR.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A epidemiologia e uso de estratégias ventilatórias variam amplamente entre pacientes submetidos à ventilação mecânica (VM). O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil dos pacientes submetidos à VM em diferentes instituições, bem como as estratégias ventilatórias e complicações.

MÉTODO: Estudo de *coorte* prospectivo de pacientes submetidos à VM por período maior de 24h em cinco unidades de terapia intensiva (UTI) de três cidades da região Oeste do estado do Paraná. Foram analisados dados clínico-demográficos, complicações durante o período de VM e desfechos clínicos. As estratégias ventilatórias, de desmame e tratamento clínico geral ficaram a critério de cada UTI.

RESULTADOS: Foram avaliados 242 pacientes (idade mediana de 49 anos; 65,7% do sexo masculino), que ficaram em VM por um período mediano de 8 dias. A etiologia mais frequente

foi trauma e clínico/cardiológico. O modo ventilatório mais utilizado foi assistido-controlado ciclado a volume. Traqueostomia foi realizada em 36,8%, no 8º dia de VM. Pneumonia associada à VM ocorreu em 35,1% dos pacientes. A mortalidade na UTI foi de 45,0%, sendo de 47,5% nos pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo. Houve grande variabilidade na utilização de estratégias e nos resultados entre as instituições e de acordo com a etiologia.

CONCLUSÃO: As características clínicas e utilização de estratégias ventilatórias variam amplamente entre os pacientes com insuficiência respiratória e VM. O conhecimento da epidemiologia e das condutas clínicas utilizadas pode contribuir para redução de complicações e melhor evolução entre estes pacientes.

Descritores: Avaliação de resultados, Insuficiência respiratória, Pneumonia, Ventilação artificial, Traqueostomia.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Epidemiology and ventilatory strategies vary widely among patients undergoing mechanical ventilation (MV). The objective of this study was to evaluate the profile of patients submitted to MV in different institutions, as well as ventilation strategies and complications.

METHOD: Prospective cohort study of patients undergoing MV for longer than 24 hours in five intensive care units (ICU) of three cities in Paraná state, southern Brazil. We analyzed clinical and demographic data, complications during mechanical ventilation and clinical outcomes. Ventilatory strategies, weaning and clinical management were kept according of each ICU.

RESULTS: It was evaluated 242 patients (median age 49 years; 65.7% male) who remained on MV for a median of 8 days. The most frequent etiologies were trauma and clinical/cardiology. Most used ventilatory mode was assisted controlled cycled volume. Tracheostomy was performed in 36.8%, at 8th day of MV. Ventilator-associated pneumonia occurred in 35.1% of patients. The ICU mortality was 45.0% (being 47.5% in patients with acute respiratory distress syndrome). There was great variability in the use of strategies and outcomes between institutions as well as according to the etiology.

CONCLUSION: Clinical features and use of ventilatory strategies varies widely among patients with respiratory failure and

1. Médico Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Nossa Senhora da Salete; Hospital do Câncer/UOPECCAN e Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil
2. Médico do Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil
3. Fisioterapeuta do Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil
4. Médica Coordenadora da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Costa Cavalcante. Foz do Iguaçu, PR, Brasil
5. Médico Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Bom Jesus. Toledo, PR, Brasil
6. Fisioterapeuta do Hospital Bom Jesus. Toledo, PR, Brasil
7. Fisioterapeuta do Hospital Nossa Senhora da Salete. Cascavel, PR, Brasil
8. Fisioterapeuta do Hospital do Câncer/UOPECCAN. Cascavel, PR, Brasil
9. Fisioterapeuta do Hospital Costa Cavalcante. Foz do Iguaçu, PR, Brasil
10. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil

Apresentado em 10 de janeiro de 2012

Aceito para publicação em 26 de junho de 2012

Endereço para correspondência:
Dr. Péricles Almeida Delfino Duarte
R. Castro Alves, 2283/72
85810-100 Cascavel, PR.
Fone: 55-45-3219-6464
E-mail: pericles.duarte@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

MV. Knowledge of the epidemiology and clinical procedures used may contribute to reducing complications and better outcomes among these patients.

Keywords: Outcome assessment, Pneumonia, Respiratory insufficiency, Ventilation artificial, Tracheostomy.

INTRODUÇÃO

Desde sua popularização durante a epidemia de poliomielite na década de 1950, a ventilação mecânica (VM) com pressão positiva tem sido uma das bases do manuseio dos pacientes críticos em unidade de terapia intensiva (UTI)^{1,2}. A evolução e prognóstico dos pacientes em VM podem ser influenciados por vários fatores, incluindo a etiologia da insuficiência respiratória, doenças subjacentes, tabagismo e idade³. Por outro lado, fatores relacionados à terapêutica, tais como estratégias ventilatórias e de desmame, traqueostomia (TQT), protocolos de sedação e desmame, podem influenciar no tempo, custos e mortalidade deste grupo de pacientes⁴. O tipo e tamanho da UTI, bem como o número de pacientes atendidos em VM em UTI também podem interferir nos resultados⁵.

No entanto, apesar de várias evidências geradas por estudos aleatórios e controladas nas últimas décadas⁶⁻¹¹ e de diretrizes nacionais e internacionais publicadas¹²⁻¹⁵, há grande disparidade entre as estratégias aplicadas pelas equipes de UTI¹⁶. Tem sido descrito que o manuseio clínico na “vida real” pode ser significativamente diferente daquele nos estudos científicos, particularmente quando se refere a estratégias e abordagens multiprofissionais⁴.

O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes em VM, bem como as estratégias e modalidades ventilatórias aplicadas por diferentes UTI em três cidades da região Oeste do estado do Paraná, no sul do Brasil.

MÉTODO

Realizou-se este estudo de *coorte*, prospectivo aplicado a todos os pacientes adultos submetidos à VM, entre fevereiro e julho de 2008, nas UTI de 5 hospitais do oeste do Paraná (três privados, um público universitário e um filantrópico). Os critérios de inclusão foram todos os pacientes admitidos na UTI e com tempo de VM (invasiva ou não invasiva) maior que 24h (incluindo aqueles intubados fora da UTI), com idade de 18 anos ou mais e que tenham permanecido na UTI por pelo menos 24h.

Os critérios de exclusão foram pacientes em fase terminal à admissão na UTI; pacientes considerados sem prognóstico nas próximas semanas devido à grave doença subjacente (p. ex.: neoplasia avançada).

Definições

Síndrome do desconforto respiratório agudo / lesão pulmonar aguda (SDRA/LPA): Foi empregado o critério do Consenso Europeu-Americano de 1994¹⁷.

Falência de extubação (FE): necessidade de retorno à VM invasiva até 48h após a retirada da prótese ventilatória (câ-

nula orotraqueal). Os pacientes com TQT no momento da retirada da VM foram excluídos desta análise.

Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM): paciente em VM há pelo menos 24h, com novo quadro sugestivo de infecção respiratória, com no mínimo 3 entre 5 critérios: Secreção traqueal purulenta / amarela; infiltrado pulmonar radiológico; leucocitose ou leucopenia; febre; e piora funcional pulmonar (diminuição da PaO₂/FiO₂) (sendo que deveria haver pelo menos um dos dois primeiros critérios). Foi recomendado, mas não obrigatório, haver coleta de material (secreção traqueal) para cultura.

Ficou a critério de cada equipe assistente: a escolha da modalidade de VM; os critérios para intubação traqueal; indicações e uso da VM não invasiva (VMNI); início e estratégias de desmame ventilatório; *timing* e tipo de TQT. Também o manuseio clínico geral, estratégias de reposição volêmica, escolha de antibióticos, balanço hídrico, etc., ficaram à escolha de cada UTI.

Foi feita estatística descritiva e comparação entre as porcentagens com teste de Qui-quadrado. Variáveis quantitativas foram comparadas com os testes *t* de Student, Tukey e Análise de Variância, admitindo-se como significante um valor de $p < 0,05$.

Os dados foram tabulados em uma planilha Excel® e analisados com o auxílio de um *software* (EpiInfo®).

Estudo aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade Assis Gurgacz (Parecer nº 157/2011).

RESULTADOS

Foram avaliados 242 pacientes. A idade mediana foi de 49,0 ± 19,5 anos (variando de 18 a 86 anos), e a maioria (65,7%) era do sexo masculino. O APACHE II mediano das primeiras 24h foi de 20,0 ± 8,1. As causas mais comuns de admissão foram trauma (38,4%), clínico/cardiológico (22,7%) e pós-operatório de cirurgia eletiva (12,4%). Houve grande variabilidade entre os hospitais estudados, devido a natureza das instituições. Os dados epidemiológicos e clínicos de admissão estão expostos na tabela 1.

O tempo mediano de VM invasiva foi de 8,0 ± 11,59 dias e o tempo de permanência na UTI foi de 11,0 ± 14,0 dias. A mortalidade na UTI e hospitalar foi 45,0% e 47,93%, respectivamente.

A incidência de PAVM foi de 35,1%, ocorrendo mais comumente no 6º dia de VM. Na tabela 2, são mostrados dados de VM e de desfecho dos pacientes estudados.

Apenas 5,3% dos pacientes não receberam quaisquer sedativos durante a VM. Sedação intermitente foi feita em 5,0% e contínua em 88,7%. Destes, a quase totalidade utilizaram midazolam e fentanil como fármacos.

A modalidade de VM mais utilizada foi assistido-controlado ciclado a volume: 148 (61%) pacientes. No entanto, foi muito comum se usar mais de uma modalidade ventilatória: em 75,6% dos pacientes foi utilizado um segundo modo de VM, seja no período crítico ou já na fase de desmame.

A figura 1 mostra os desfechos atingidos.

Tabela 1 – Dados clínico-epidemiológicos dos pacientes estudados (n= 242).

	Total	Hosp 1 Bom Jesus	Hosp 2 Costa Cav	Hosp 3 HUOP	Hosp 4 Salette	Hosp 5 Uopecan	Valor de p
N	242	22	83	86	36	15	
Idade, anos (média ± DP)	48,8 ± 19,5	46,2 ± 20,7	46,4 ± 19,0	45,6 ± 19,5	56,9 ± 18,0	64,3 ± 11,3	<0,01
18 - 40 anos, n (%)	91 (37,6%)	10 (4,1%)	35 (14,5%)	38 (15,7%)	08 (3,3%)	0 (0,0%)	
41 - 60 anos, n (%)	76 (31,4%)	06 (2,5%)	28 (11,6%)	28 (11,6%)	10 (4,1%)	04 (1,7%)	<0,01
> 60 anos, n (%)	75 (31,0%)	06 (2,5%)	20 (8,3%)	20 (8,3%)	18 (7,4%)	11 (4,5%)	
Sexo masculino, n (%)	159(65,7%)	15 (68,18%)	59 (71,08%)	58 (67,44%)	20 (55,55%)	07 (46,67%)	<0,01
APACHE II (mediana ± DP)	20,0 ± 8,1	18,5± 7,9	21,0 ± 7,6	19,0 ± 9,2	21,0 ± 7,3	18,0 ± 5,4	0,28
Causa admissão - n (%)							
Clínica	55 (22,73%)	05 (22,73%)	18 (21,69%)	16 (18,60%)	14 (38,89%)	02 (13,33%)	0,99
IRpAg	27 (11,16%)	03 (13,64%)	11 (13,25%)	09 (10,46%)	03 (8,33%)	01 (6,67%)	0,97
Neuro não trauma	23 (9,50%)	01 (4,54%)	07 (8,43%)	13 (15,12%)	02 (5,55%)	0	0,95
PO cirurgia cletiva	30 (12,40%)	0	07 (8,43%)	07 (8,14%)	07 (19,44%)	09 (60,0%)	1,00
PO cirurgia não trauma	13 (5,37%)	0	04 (4,82%)	05 (5,81%)	01 (2,78%)	03 (20,0%)	0,99
Trauma	94 (38,84%)	13 (59,09%)	36 (43,37%)	36 (41,86%)	09 (25,0%)	0	0,99

APACHE = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; IRpAg = insuficiência respiratória aguda; PO = pós-operatório.

Tabela 2 – Dados de ventilação mecânica e desfecho clínico dos pacientes estudados.

	Total	Hosp 1 Bom Jesus	Hosp 2 Costa Cav	Hosp 3 HUOP	Hosp 4 Salette	Hosp 5 Uopecan	Valor de p
N	242	22	83	86	36	15	
Modo de VM principal							
VCV, n(%)	148 (61,16%)	16 (72,73%)	44 (53,01%)	56 (65,12%)	19 (52,78%)	13 (86,67%)	
PCV, n(%)	80 (33,06%)	05 (22,73%)	36 (43,37%)	24 (27,91%)	15 (41,67%)	0	<0,01
SIMV-Vol, n(%)	13 (5,37%)	01 (4,54%)	02 (2,41%)	06 (6,98%)	02 (5,55%)	02 (13,33%)	
SIMV-Press, n(%)	01 (0,41%)	0	01 (1,20%)	0	0	0	
TQT, n(%)	89 (36,78%)	04 (18,18%)	32 (38,55%)	34 (39,53%)	14 (38,89%)	05 (33,33%)	< 0,01
Tempo entre início da VMI e TQT, dias, mediana ± DP	8,0 ± 5,52	4,5 ± 2,50	8,0 ± 3,46	8,0 ± 7,19	7,0 ± 3,71	14,0 ± 4,36	0,01
Tempo entre TQT e saída da VM, dias, mediana ± DP	6,0 ± 13,39	9,0 ± 5,92	6,0 ± 5,04	6,0 ± 10,04	6,0 ± 8,81	13,0 ± 44,97	0,95
PEEP mais alta, cm H ₂ O, mediana ± DP	8,0 ± 4,60	6,0 ± 2,42	8,0 ± 4,45	8,0 ± 5,11	10,0 ± 4,55	8,0 ± 3,92	0,27
PEEP 13-17 cm H ₂ O, n(%)	39 (16,12%)	0	13 (15,66%)	16 (18,60%)	06 (16,67%)	04 (26,67%)	0,01
PEEP ≥18 cm H ₂ O, n(%)	19 (7,85%)	0	05 (6,02%)	10 (11,63%)	04 (11,11%)	0	0,03
FiO ₂ mais alta, %, mediana ± DP	70,0 ± 20,55	60,0 ± 18,64	60,0 ± 21,30	70,0 ± 19,40	80,0 ± 19,99	80,0 ± 21,03	0,02
FiO ₂ < 45%, n(%)	35 (14,46%)	04 (18,18%)	20 (24,10%)	07 (8,14%)	03 (8,33%)	01 (6,67%)	< 0,01
FiO ₂ ≥ 80%, n(%)	90 (37,19%)	05 (22,73%)	24 (28,91%)	32 (37,21%)	20 (55,55%)	09 (60,0%)	< 0,01
Menor PaO ₂ /FiO ₂ , mediana ± DP	136,5 ± 95,43	189,5 ± 112,86	142,0 ± 102,5	128,5 ± 86,76	130,0 ± 92,11	134,0 ± 75,0	0,86
PaO ₂ /FiO ₂ ≥ 350, n(%)	16 (6,61%)	02 (9,09%)	08 (9,64%)	05 (5,81%)	01 (2,78%)	0	0,01
PaO ₂ /FiO ₂ 200-349, n(%)	57 (23,55%)	08 (36,36%)	20 (24,10%)	18 (20,93%)	07 (19,44%)	04 (26,67%)	< 0,01
PaO ₂ /FiO ₂ 100-199, n(%)	113 (46,69%)	09 (40,91%)	36 (43,37%)	40 (46,51%)	20 (55,55%)	08 (53,33%)	< 0,01
PaO ₂ /FiO ₂ < 100, n(%)	56 (23,14%)	03 (13,64%)	19 (22,89%)	23 (26,74%)	08 (22,22%)	03 (20,0%)	< 0,01
Falência de extubação, n(%)	35 (14,46%)	02 (9,09%)	13 (15,67%)	13 (15,12%)	04 (11,11%)	03 (20,0%)	< 0,01
Extubação não planejada, n(%)	13 (5,37%)	01 (4,54%)	04 (4,82%)	07 (8,14%)	01 (2,78%)	0	-
Uso de VMNI, n(%)	41 (16,94%)	03 (13,64%)	10 (12,05%)	18 (20,93%)	04 (11,11%)	06 (40,0%)	< 0,01
Tempo de VMNI, horas, mediana ± DP	5,0 ± 23,12	6,0 ± 10,44	4,5 ± 5,31	3,5 ± 33,71	7,0 ± 3,09	2,5 ± 4,21	
PAVM n(%)	85 (35,12%)	05 (22,73%)	29 (34,94%)	27 (31,39%)	16 (44,44%)	08 (53,33%)	<0,01
Tempo entre início da VMI e PAVM, dias, mediana ± DP	6,0 ± 5,80	5,0 ± 7,46	7,0 ± 4,38	6,0 ± 8,30	6,0 ± 3,69	7,0 ± 2,50	0,46
SDRA, n(%)	158 (65,29%)	10 (45,45%)	52 (62,65%)	58 (67,44%)	28 (77,78%)	10 (66,67%)	0,99
Tempo de internação na UTI, dias, mediana ± DP	11,0 ± 14,0	17,5 ± 21,97	10,0 ± 7,55	09,5 ± 15,32	15,0 ± 15,27	14,0 ± 10,74	0,03
Tempo de internação, dias, mediana ± DP	34,0 ± 33,74	45,0 ± 45,06	34,0 ± 21,82	31,5 ± 36,02	40,0 ± 33,45	41,0 ± 50,55	<0,01
Tempo entre internação hospitalar e internação na UTI, dias, média ± DP	2,59 ± 4,50	0,63 ± 1,29	2,42 ± 4,39	3,12 ± 4,64	2,08 ± 4,38	4,60 ± 6,49	0,06
Tempo total de VMI, dias, mediana ± DP	8,0 ± 11,59	5,5 ± 6,29	8,0 ± 7,75	8,0 ± 10,02	9,5 ± 7,78	12,0 ± 31,24	0,18
Tempo de VMI antes da UTI, dias, média ± DP	0,71 ± 2,29	0,14 ± 0,35	0,83 ± 2,29	0,77 ± 2,81	0,67 ± 1,80	0,67 ± 1,59	0,80
Mortalidade na UTI, n(%)	109 (45,0%)	09 (40,91%)	39 (46,99%)	31 (36,05%)	21 (58,33%)	09 (60,0%)	1,00
Mortalidade hospitalar, n(%)	116 (47,93%)	09 (40,91%)	43 (51,81%)	31 (36,05%)	22 (61,11%)	11 (73,33%)	0,99

VMI = ventilação mecânica invasiva; VCV = ventilação ciclada a volume; PCV = ventilação controlada a pressão; SIMV = ventilação mandatória intermitente sincronizada; TQT = traqueostomia; DP = desvio-padrão; PEEP = pressão expiratória final positiva; FiO₂ = fração inspirada de oxigênio; PaO₂ = pressão arterial de oxigênio; VMNI = ventilação mecânica não invasiva; PAVM = pneumonia associada à ventilação mecânica; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; UTI = unidade de terapia intensiva.

Tabela 3 – Dados de ventilação mecânica e o desfecho conforme a indicação da intubação.

	Total	Clínico	IRpAg	Neuro não trauma	PO Cir Eletiva	PO Cir Urg não trauma	Trauma	Valor de p
N	242	55 (22,73%)	27 (11,16%)	23 (9,50%)	30 (12,40%)	13 (5,37%)	94 (38,84%)	< 0,01
Idade, anos (média ± DP)	48,8 ± 19,5	54,1 ± 17,7b	57,8 ± 17,6b	55,0 ± 18,8b	57,9 ± 17,2b	61,1 ± 16,4b	36,9 ± 16,4a	< 0,01
18-40 anos n (%)	91 (37,6%)	12 (21,82%)	08 (29,63%)	05 (21,74%)	05 (16,67%)	0	61 (64,89%)	< 0,01
41-60 anos, n (%)	76 (31,4%)	21 (38,18%)	07 (25,93%)	10 (43,48%)	08 (26,67%)	06 (46,15%)	24 (25,53%)	< 0,01
> 60 anos, n (%)	75 (31,0%)	22 (40,0%)	12 (44,44%)	08 (34,78%)	17 (56,67%)	07 (53,85%)	09 (9,57%)	0,02
Sexo masculino, n (%)	159 (65,7%)	21 (38,18%)	19 (70,37%)	11 (47,83%)	18 (60,0%)	09 (69,23%)	81 (86,17%)	< 0,01
APACHE II (mediana ± DP)	20,0 ± 8,1	24,0 ± 7,73	20,0 ± 9,50	19,0 ± 7,18	19,0 ± 6,52	18,0 ± 9,58	18,5 ± 8,15	0,09
Tempo de intubação na UTI, dias, mediana ± DP	11,0 ± 14,0	13,0 ± 22,39	10,0 ± 11,31	8,0 ± 10,16	11,5 ± 11,62	8,0 ± 5,73	11,0 ± 9,60	0,31
Tempo de intubação, dias, média ± DP	43,0±33,74	47,82±46,40	41,89±28,12	33,96±27,98	44,53±40,21	35,85±27,72	43,16±25,46	0,64
Tempo total de VMI, dias, mediana ± DP	8,0 ± 11,59	6,0 ± 9,47	10,0 ± 7,76	12,0 ± 10,68	9,5 ± 23,39	7,0 ± 7,60	8,0 ± 7,93	0,58
TQT, n(%)	89 (36,78%)	17 (30,91%)	10 (37,04%)	06 (26,09%)	14 (46,67%)	04 (30,77%)	38 (40,42%)	< 0,01
Tempo entre início da VMI e TQT, dias, mediana ± DP	8,0 ± 5,52	7,0 ± 7,12	6,0 ± 4,95	10,5 ± 10,28	7,5 ± 5,68	9,0 ± 4,76	8,0 ± 3,11	0,70
Tempo entre TQT e saída da VM, dias, mediana ± DP	6,0 ± 13,39	6,0 ± 11,53	7,0 ± 4,40	6,0 ± 3,69	4,5 ± 28,74	6,5 ± 7,13	6,5 ± 7,05	0,89
Modo de VM principal								
VCV, n(%)	148 (61,16%)	49 (89,09%)	25 (92,59%)	18 (78,26%)	22 (73,33%)	11 (84,61%)	23 (24,47%)	< 0,01
PCV, n(%)	80 (33,06%)	04 (7,27%)	02 (7,41%)	01 (4,35%)	07 (23,33%)	0	66 (70,21%)	---
SIMV-Vol, n (%)	13 (5,37%)	02 (3,64%)	0	04 (17,39%)	01 (3,34%)	02 (15,39)	04 (4,25%)	---
SIMV-Press, n (%)	01(0,41%)	0	0	0	0	0	01 (1,07%)	---

IRpAg = insuficiência respiratória aguda; PO = pós-operatório; DP = desvio-padrão; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; TQT = traqueostomia; VMI = ventilação mecânica invasiva; VCV = Ventilação ciclada a volume; PCV = ventilação controlada a pressão; SIMV = ventilação mandatória intermitente sincronizada.

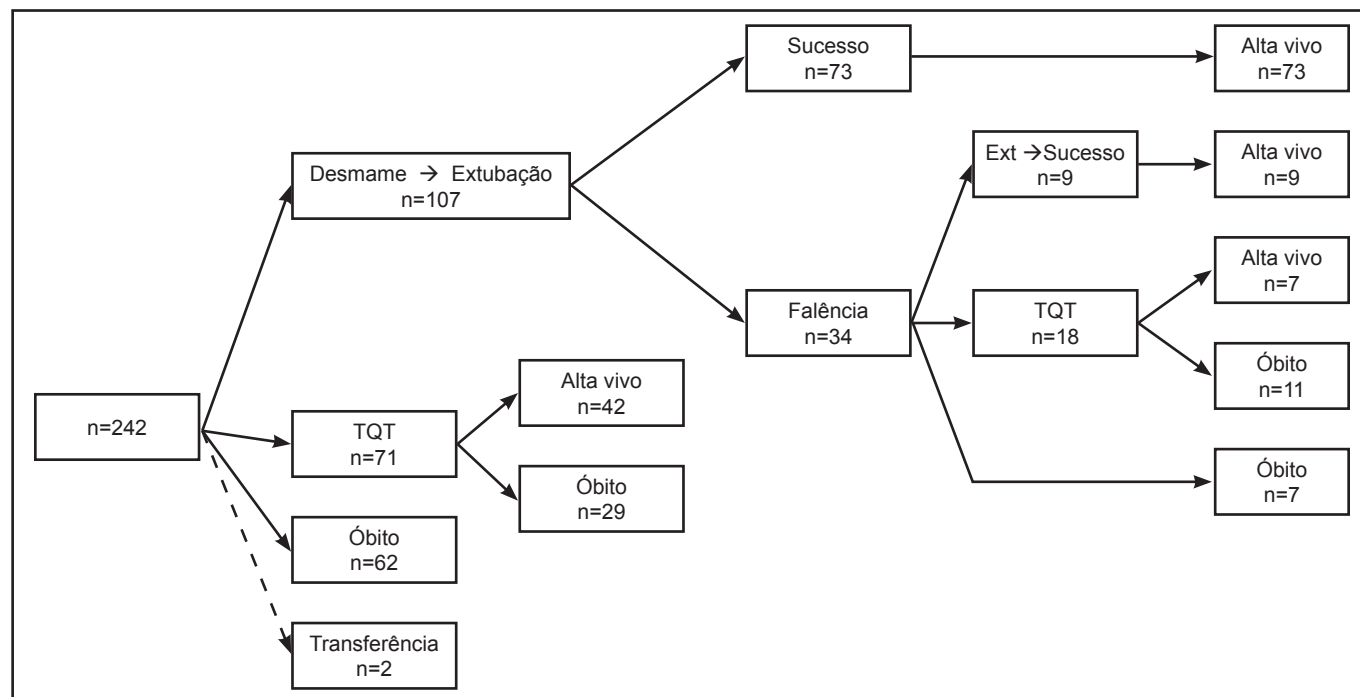


Figura 1 – Evolução dos pacientes em ventilação mecânica invasiva.

Ext = extubação; TQT = traqueostomia.

DISCUSSÃO

O uso e as estratégias de VM utilizada nos pacientes de terapia intensiva, bem como seus desfechos, varia grandemente entre

países, cidades e mesmo em UTI dentro de uma mesma instituição^{3-5,17-19}. Diversas justificativas têm sido encontradas para esta disparidade. Diferenças na população de pacientes atendidos, diferenças entre a tecnologia disponível, o tipo de instituição (pú-

blica ou privada, de ensino ou não, rural ou urbano), a formação da equipe, e mesmo questões raciais e étnicas têm sido encontradas ou propostas³. No presente estudo os resultados mostram uma grande heterogeneidade dos grupos de pacientes estudados e entre algumas estratégias aplicadas.

Quase um terço dos pacientes eram vítimas de trauma, os quais apresentaram menor mortalidade (Tabela 3). Este achado é compatível com os achados de literatura, em que os pacientes com insuficiência respiratória / SDRA secundários a trauma apresentam melhor prognóstico²⁰. Isso poderia justificar, ao menos em parte, a diferença de mortalidade entre os hospitais: aqueles com maior incidência de trauma apresentaram menor mortalidade.

Um aspecto interessante é sobre o tempo de VMI antes do início do estudo, ou seja, da admissão da UTI. Apesar de a média ser de 18h, 17 pacientes (ou seja, 7,2% do total) haviam sido submetidos à VM por três ou mais dias antes de serem transferidos para a UTI. Na maior parte das vezes, estes pacientes estavam no pronto-socorro ou enfermaria do próprio hospital. Isso realça a importância da existência da VM prolongada em outros setores que não a UTI (local mais apropriado para esta intervenção), devido à carência de vagas.

A incidência de falência de extubação (FE) foi alta. A literatura mostra grande variação na incidência de FE, variando entre 5% e 20%²¹. Portanto, a incidência neste estudo parece estar dentro do esperado.

A extubação não planejada (autoextubação ou acidental) é considerada um dos itens de monitorização da qualidade de assistência ventilatória e de enfermagem²²; ela ocorreu em 5,5%, o que também ocorre em paralelo com os dados de literatura²³.

A TQT tem sido grande motivo de polêmica e discussão no manuseio de pacientes em VM, quanto à indicação, *timing* e benefícios²⁴. Ela foi realizada em 89 (37%) pacientes, com média de 8,8 dias de VM. Todos os procedimentos foram cirúrgicos. Houve pouca variação da frequência de TQT em relação ao motivo da indicação da VM. No entanto, em relação ao momento (tempo de VM), houve grande variabilidade entre os hospitais. Isso poderia refletir tanto causas relacionadas à etiologia da insuficiência respiratória, quanto simplesmente práticas de rotina da equipe local²⁵.

A incidência de PAVM foi alta: cerca de um terço dos pacientes estudados apresentou esta complicação (Tabela 2), resultado similar ao observado na literatura²⁶. O tempo médio entre o início da VM e o primeiro episódio de PAVM foi relativamente alto: 7,5 dias, com pouca variabilidade entre os hospitais. Entre os episódios de PAVM, 25 (29,4%) eram precoces (≤ 4 dias de VM); 44 (51,8%) tinham entre 5 e 10 dias de VM; e 16 (18,8%) eram tardias (ocorrendo após mais de 10 dias de VM). Existe uma ampla variabilidade na descrição da PAVM precoce *versus* tardia, com a PAVM precoce variando entre 27% e 48% dos casos, com possível influência da etiologia (pacientes com trauma ou doença neurológica teriam propensão a maior incidência de PAVM precoce)^{27,28}.

Dois terços dos pacientes apresentaram SDRA. A mortalidade neste grupo foi de 47,5%, apenas levemente superior à do que o grupo que não apresentou SDRA, cuja mortalidade foi 40,5%. Este resultado surpreendente (pouca discrepância de mortalidade) poderia ser explicado porque entre o grupo "não SDRA" havia também pacientes com LPA (não incluídos no grupo SDRA),

com mortalidade aumentada. Outra possível explicação é de que o grupo SDRA ter predominância de pacientes com trauma, com mortalidade notoriamente inferior. Por último, não se pode desprezar a possibilidade de subdiagnóstico de SDRA no presente estudo.

Quanto à modalidade de VM, uma clara situação foi demonstrada: apesar de dois terços dos pacientes serem ventilados com modos ciclados a volume e um terço com modos controlados a pressão, houve uma clara diferença entre as UTI, as quais utilizaram uma ou outra modalidade na maioria dos casos. Apesar de poder haver diferenças relacionadas à indicação, esta diferença enfatiza diferenças de práticas de cada local quanto à modalidade ventilatória^{4,29}. Os pacientes com trauma tiveram maior incidência de uso de modo PCV (Tabela 3), o que poderia ser explicado (ao menos parcialmente) pela alta incidência de SDRA neste grupo. Este estudo teve várias limitações, algumas delas inerentes à sua natureza. Por não haver um protocolo único pré-definido, a grande heterogeneidade entre as instituições dificulta uma avaliação mais clara sobre suas diferenças de populações e desfechos. Os critérios utilizados, por serem muito amplos (p. ex. PAVM sem exigência microbiológica) tornam menos precisos os resultados. Dados mais precisos de estratégias ventilatórias (como volume corrente ajustado ao peso, pressão de platô e índices de desmame) não puderam ser universalmente coletados, o que dificultou avaliação mais clara sobre o impacto nos desfechos. Também não foi analisada a influência de alguns fatores, tais como a hipertensão intra-abdominal, que pode interferir significativamente na evolução dos pacientes com SDRA, bem como nos parâmetros ventilatórios³⁰. Por último, o número de instituições participantes é relativamente pequeno para este tipo de estudo; no entanto, o fato de que cada UTI teve um peso pequeno em relação ao total (nenhum hospital gerou mais do que 35% do total de pacientes) sugere que houve boa representatividade de instituições de três cidades do interior de porte médio (entre 120.000 e 300.000 habitantes cada).

CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico e demográfico e a utilização de estratégias ventilatórias de pacientes submetidos à VM variam amplamente entre diferentes instituições, particularmente quanto à modalidades ventilatórias. A etiologia da insuficiência respiratória pode influenciar diretamente a evolução destes pacientes, o que deve enfatizar a necessidade de padronização dos protocolos e condutas adaptando-se a estas diferentes condições.

REFERÊNCIAS

1. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A. Mechanical ventilation: quo vadis? *Intensive Care Med* 2009;35(5):775-8.
2. Petty TL. The modern evolution of mechanical ventilation. *Clin Chest Med* 1988;9(1):1-10.
3. Metnitz PG, Metnitz B, Moreno RP, et al, for SAPS 3 Investigators. Epidemiology of mechanical ventilation: analysis of the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35(5): 816-25.
4. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al, for the VENTILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(2):170-7.

5. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, et al. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med* 2010;38(10):1947-53.
6. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332(6):345-50.
7. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-8.
8. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010;36(4):585-99.
9. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303(9):865-73.
10. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344(7):481-7.
11. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;339(7):429-35.
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327.
13. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001;120(6 Suppl):375S-95S.
14. Amato MBP, Carvalho CRR, Ísola AM, et al. Ventilação mecânica na Lesão Pulmonar Aguda (LPA)/Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). *J Bras Pneumol* 2007;33(Suppl 2):119-27.
15. Jezler S, Holanda MA, José A, et al. Ventilação mecânica na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada. *J Bras Pneumol* 2007;33(Suppl 2):111-8.
16. Napolis LM, Jeronimo LM, Baldini DV, et al. Availability and use of noninvasive ventilation in the intensive care units of public, private and teaching hospitals in the greater metropolitan area of Sao Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol* 2006;32(1):29-34.
17. Carson SS, Cox CE, Holmes GM, et al. The changing epidemiology of mechanical ventilation: a population-based study. *J Intensive Care Med* 2006;21(3):173-82.
18. Fernández-Vivas M, González-Díaz G, Caturla-Such J, et al. Utilización de la ventilación no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda. Estudio multicéntrico en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva* 2009;33(4):153-60.
19. Damasceno MPCD, David CMN, Souza PCSP, et al. Mechanical Ventilation in Brazil. Epidemiological Aspects. *Rev Bras Ter Intens* 2006;18(3):219-28.
20. Salim A, Martin M, Constantinou C, et al. Acute respiratory distress syndrome in the trauma intensive care unit: Morbid but not mortal. *Arch Surg* 2006;141(7):655-8.
21. King CS, Moores LK, Epstein SK. Should patients be able to follow commands prior to extubation? *Respir Care* 2010;55(1):56-65.
22. Tanios MA, Epstein SK, Livelio J, et al. Can we identify patients at high risk for unplanned extubation? A large-scale multidisciplinary survey. *Respir Care* 2010;55(5): 561-8.
23. Bouza C, Garcia E, Diaz M, et al. Unplanned extubation in orally intubated medical patients in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Heart Lung* 2007;36(4): 270-6.
24. Pinheiro BV, Tostes RO, Brum CI, et al. Early versus late tracheostomy in patients with acute severe brain injury. *J Bras Pneumol* 2010;36(1):84-91.
25. Shirawi N, Arabi Y. Bench-to-bedside review: early tracheostomy in critically ill trauma patients. *Crit Care* 2006;10(1):201.
26. Silva RM, Silvestre MO, Zocche TL, et al. Ventilator-associated pneumonia: risk factors. *Rev Bras Clin Med* 2011;9(1):5-10.
27. Giard M, Lepape A, Allaouchiche B, et al. Early- and late-onset ventilator-associated pneumonia acquired in the intensive care unit: comparison of risk factors. *J Crit Care* 2008;23(1):27-33.
28. Cortiñas Sáenz M, Lizán García M, Jiménez-Vizuete JM, et al. Incidences of early- and late-onset ventilator-associated pneumonia in a postanesthesia and critical care unit. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2007;54(3):147-54.
29. Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS: a state-of-the-art review. *Chest* 2007;131(3):921-9.
30. Guimarães HP, Gazoni FM, Lopes RD, et al. Effect of the positive end expiration pressure guided by the analysis of the static compliance of the respiratory system on the intra-abdominal pressure. *Rev Bras Clin Med* 2008;6(5):172-6.

Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos*

Potential drug interactions identified in prescriptions to hypertensive patients

Júlio César dos Santos¹, Milton Faria Junior², Carolina Baraldi Araújo Restini³

*Recebido do Curso de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP). Ribeirão Preto, SP

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hipertensão arterial (HA) é uma disfunção crônica com alta prevalência entre a população brasileira e mundial. A resposta terapêutica depende, na maioria dos casos, de politerapia o que propicia interações que podem impedir os benefícios do tratamento ou ainda causar sérios riscos à saúde dos pacientes. O objetivo deste estudo foi apresentar dados epidemiológicos descritivos acerca das interações medicamentosas presentes em prescrições, no sentido de apontar os potenciais riscos à saúde dos pacientes atendidos em centro médico público em uma cidade do interior do Estado de São Paulo.

MÉTODO: Foi avaliada a população (600 pacientes de ambos os gêneros) que recebeu prescrições com, no mínimo, um medicamento anti-hipertensivo, tendo sido adquiridos na farmácia comunitária do Centro Médico “Januário Theodoro de Souza”, Pradópolis, SP, entre fevereiro e março de 2009.

RESULTADOS: Do total das prescrições, apenas 16,30% se baseou na monoterapia. Ao todo, foram prescritos 1855 medicamentos, ou seja, três medicamentos/paciente, não necessariamente fármacos anti-hipertensivos. Verificou-se 1440 interações, sendo 192 tipos diferentes, com média de 2,4 interações/paciente. Dos fármacos não anti-hipertensivos, os mais prescritos foram ácido acetilsalicílico (24,5%) e dipirona (14,0%). A maioria dos hipertensos foi submetida à politerapia e, portanto, frequentemente expostos às interações, principalmente com

anti-inflamatórios não esteroides, o que, dentre outros efeitos adversos, corroboram para o aumento da pressão arterial.

CONCLUSÃO: A politerapia anti-hipertensiva, inerente à prescrição, tem potencial para acarretar prejuízos à eficácia e segurança terapêutica (incluindo falta de adesão ao tratamento), devido às elevadas possibilidades de interações negativas.

Descritores: Hipertensão arterial, Interações medicamentosas, Terapia anti-hipertensiva.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Hypertension is a chronic disorder with high prevalence among the Brazilian and worldwide population. The therapeutic response depends, in most cases, on the polytherapy, which provides interactions that may avoid the benefits of treatment or cause serious health risks to patients. The aim of this study was to present descriptive epidemiological data about drug interactions in the prescriptions, in order to point out potential risks to the health of patients treated in a Public Medical Center in a city in the São Paulo state.

METHOD: It was evaluated the population (600 patients of both genders) who received prescriptions containing, at least one, antihypertensive medication, which were acquired in the community pharmacy of the Medical Center “Januário Theodoro de Souza”, Pradópolis, SP, between February and March / 2009.

RESULTS: Of the total prescriptions, only 16.3% were based on monotherapy. A total of 1855 drug prescriptions were recorded considering antihypertensive and other drugs, an average of three drugs per patient. There were 1440 drug interactions of 192 different types, with an average of 2.4 interactions per patient. Considering the non-antihypertensive drugs the most prescribed were acetylsalicylic acid (24.5%) and dipyron (14.0%). Most hypertensive patients underwent polytherapy and therefore were frequently exposed to interactions, particularly of antihypertensive with steroidal anti-inflammatory drugs, which, amongst other adverse effects, corroborate to increase blood pressure.

CONCLUSION: The antihypertensive polytherapy, inherent in the prescription for treating this disorder, is potentially harmful to the efficacy and safety (including lack of adherence to treatment), due to high chances of negative interactions.

Keywords: Antihypertensive therapy, Drug-drug interactions, Hypertension.

1. Farmacêutico Graduado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP). Ribeirão Preto, SP, Brasil

2. Professor Doutor do Departamento de Exatas da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP). Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

Apresentado em 18 de novembro de 2011

Aceito para publicação em 09 de maio de 2012

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Dra. Carolina Baraldi Araújo Restini

Av. Costabile Romano 2201

14096-900 Ribeirão Preto, SP.

Fone: (16) 3603-6795

E-mail: carolbaraldi@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA), um dos principais fatores de risco de doenças cardíacas e cerebrovasculares, apresenta etiologia multifatorial e frequentemente se desenvolve em decorrência de outras doenças não relacionadas¹.

A HA sistêmica apresenta elevada prevalência na população geral e, apesar dos inúmeros avanços na farmacoterapêutica, minoria dos pacientes hipertensos sob tratamento apresentam níveis pressóricos controlados².

No sentido de determinar a prevalência mundial no ano 2000, estudo realizado em New Orleans, EUA, mostrou que 26,4% dos adultos se enquadravam no grupo de hipertensos, sendo 26,6% homens e 26,1% mulheres. Tal estudo traçou perspectivas para o ano de 2025 e apontou que 29,2% serão hipertensos, sendo 29,5% entre o total de mulheres, e 29% homens. O número absoluto de pacientes hipertensos no ano 2000 chegou a 972 milhões, sendo 333 milhões em países economicamente desenvolvidos e 639 milhões em países em desenvolvimento econômico. Espera-se para 2025 cerca de 60% de crescimento no número total de hipertensos no planeta, atingindo 1,56 bilhões³.

A mensuração da pressão arterial persiste como o principal motivo de consulta médica e os medicamentos anti-hipertensivos encontram-se entre os mais prescritos em todo o mundo⁴.

Estudo epidemiológico realizado em hospital brasileiro revelou que cada paciente recebeu em média sete medicamentos (variando de 2 a 26) e ao menos 887 (49,70%) das prescrições continham interação medicamentosa. As prescrições continham interações classificadas como leve (3,10%), moderada (23,60%) e grave (5,0%). Em 321 (17,90%) prescrições foram encontradas mais de uma interação medicamentosa, cujo resultado clínico é desconhecido⁵. De acordo com dados reunidos nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão⁶, as eficácias anti-hipertensivas da politerapia e monoterapia parecem ser semelhantes, embora sejam escassos os estudos, principalmente no Brasil, que avaliaram de forma comparativa direta o tratamento com cada uma das principais combinações. Uma forma importante de sanar esta lacuna é iniciar o desenvolvimento de trabalhos sobre populações que estão incluídas na prática clínica de prescrição combinada de fármacos anti-hipertensivos.

Segundo Rozenfeld⁷, a maioria dos idosos consome, pelo menos, um medicamento, e cerca de um terço deles consome cinco ou mais simultaneamente, facilitando o aparecimento das interações entre esses fármacos.

Estudo realizado por Locatelli⁸ revelou alto índice de interações medicamentosas em idosos internados. A autora conclui que a maioria das interações pode comprometer a segurança do paciente, e evidencia a necessidade de avaliar e monitorar a terapêutica medicamentosa, principalmente no idoso, no sentido de prevenir e diminuir as consequências dos efeitos decorrentes de potenciais interações medicamentosas.

Neste contexto, evidências clínicas representam peças importantes na organização de condutas para controle adequado da HA^{9,10}. Apesar dos riscos a reações e eventos adversos, pertinentes à terapêutica multifarmacológica estarem bem descritos na literatura, tais como: desequilíbrio hidroeletrólítico, aciden-

tes vasculares (periféricos e centrais), problemas relacionados à apneia do sono, além de favorecer a hipertensão resistente à terapia^{11,12}, a combinação sequencial de compostos com farmacodinâmicas diferentes está inerentemente incorporada na prática clínica e permanece a forma de tratamento geralmente recomendada¹³. Certamente a análise de prescrições é ferramenta importante para monitoramento de reações adversas a um medicamento (RAM)¹⁴, pois favorece a identificação e provê informação sobre a probabilidade aumentada de alguns medicamentos causarem tais reações¹⁵.

Os objetivos deste estudo foram avaliar as prescrições médicas no sentido de identificar os principais fármacos utilizados no tratamento da hipertensão e identificar a incidência das possíveis interações medicamentosas e potenciais riscos à saúde dos pacientes hipertensos atendidos em Centro de Médico Público de uma cidade o interior no Estado de São Paulo.

MÉTODO

Estudo realizado por meio de ensaio aberto observacional descritivo, os dados foram obtidos através da consulta às prescrições de pacientes que compareceram a farmácia comunitária do Centro Médico Social Comunitário “Januário Theodoro de Souza”, em Pradópolis, SP, para retirarem os medicamentos.

Foram incluídos na pesquisa pacientes hipertensos de todas as idades, que tiveram atendimento na farmácia comunitária nos meses de fevereiro e março do ano de 2009, que faziam uso de pelo menos um medicamento anti-hipertensivo. O número total de pacientes, incluindo suas respectivas prescrições, foi 600.

Apenas pacientes com diagnóstico de HA há, no mínimo, 2 anos, foram incluídos na pesquisa. Esse dado foi obtido com base nos prontuários dos pacientes e confirmação com equipe de profissionais do Centro Médico.

A identificação das características das potenciais interações medicamentosas foi realizada com base em Trato¹⁶, Baxter¹⁷ e WHO¹⁸, como apoio para organização dos resultados e apresentação da discussão.

Foram avaliados quanto ao gênero, faixas etárias (< 26 anos, de 26 a 35 anos, de 36 a 45 anos, de 46 a 55 anos, de 56 a 65 anos, de 66 a 75 anos, 76 a 85 e >85 anos), medicamentos prescritos e potenciais interações medicamentosas. Uma vez que o estudo tem caráter observacional, este perfil da população foi analisado de maneira descritiva (parâmetro populacional). Assim, os dados estão expressos em porcentagem (%) e/ou valores absolutos. O processo de análise contou com a orientação de um estatístico.

As RAM foram apenas identificadas e não classificadas. Para auxílio da identificação das possíveis RAM foram consultados o Formulário-Modelo da Organização Mundial da Saúde/WHO¹⁸, os dados de farmacovigilância das Diretrizes do *Uppsala Monitoring Centre* (UMC)/WHO^{19,20} e o material de Oga, Basile e Carvalho²¹.

Os fármacos e/ou classes de fármacos prescritos foram organizados em tabelas, tendo sido alvos de pesquisa bibliográfica¹⁷⁻²¹ a fim de identificar a potencialidade de seus efeitos adversos e interações medicamentosas. De modo complementar, os termos empregados no item “Discussão” tiveram como suporte a litera-

tura (UMC/WHO¹⁸ e WHO²⁰) que aborda potenciais (possíveis) reações adversas encontradas na população do presente estudo. Importante mencionar que não foi objeto deste estudo classificar as RAM e as interações medicamentosas (IM), e sim identificar suas possibilidades (potencialidades). Estudo aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), protocolo nº 48/2009.

RESULTADOS

Do total de prescrições médicas avaliadas (600), apenas 98 (16,30%) se baseou na monoterapia anti-hipertensiva, apresentando-se 502 (83,7 %) na politerapia.

Foram prescritos 1855 medicamentos, o que representa 3,1 medicamentos/paciente, não necessariamente fármacos anti-hipertensivos.

Embora não haja diferença significativa entre a quantidade de homens e mulheres, menor parcela dos pacientes hipertensos era do gênero masculino: 45,50% (267), enquanto 55,50% (333) eram pacientes do gênero feminino. O maior número de mulheres participantes da pesquisa esteve entre 46 e 65 anos, sendo 21,02% entre 46 e 55 anos e 26,13% entre 56 e 65 anos. Já a idade da maioria dos homens esteve entre 56 e 75 anos, sendo 22,47% entre 56 e 65 anos e 23,97% entre 66 e 75 anos. Para os pacientes do gênero masculino foi prescrito o total de 762 medicamentos, média de 2,85 medicamentos por homem. As mulheres receberam mais prescrições do que os homens: 1093 medicamentos no total, com média de 3,28 medicamentos por mulher. A distribuição das médias de medicamentos prescritos (aos homens e mulheres) demonstra que foram prescritos mais medicamentos para pacientes com idade entre 76 e 85 anos, contudo foi significativamente maior no grupo das mulheres.

As classes de fármacos anti-hipertensivos mais prescritos foram inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (56,17%), diuréticos (66,50%), betabloqueadores (20,00%), seguidos de antagonistas de receptores AT1 (9,17%) e fármacos com ação no sistema nervoso central (4,00%).

Foram identificadas 1440 potenciais interações medicamentosas, sendo 192 potenciais interações diferentes. Nas prescrições aos homens foram encontradas 563 potenciais interações, enquanto que nas prescrições às mulheres foram encontradas 877. Obteve-se, portanto, média de 2,11 potenciais interações para os homens e 2,63 para as mulheres, com média de 2,4 potenciais interações/paciente.

As ocorrências de prescrições de fármacos anti-hipertensivos (politerapia) estão descritos na tabela 1.

Dentre as prescrições que não continham potenciais interações medicamentosas, 78,00% se baseavam na monoterapia. Assim, apenas 22,00% das prescrições não continham potenciais interações medicamentosas e possuíam mais de um medicamento. As prescrições analisadas continham de 0 a 15 potenciais interações medicamentosas diferentes, sendo as principais: captopril *versus* hidroclorotiazida (12,78%), captopril *versus* AAS (5,90%), dipirona *versus* hidroclorotiazida (4,93%), dipirona *versus* captopril (3,40%) e captopril *versus* furosemida (2,71%).

A associação de mais de um medicamento anti-hipertensivo representou 37,15% e a associação dos anti-inflamatórios não es-

Tabela 1 – Associação de classes de fármacos com propriedades anti-hipertensivas observadas em prescrições aos pacientes hipertensos que adquiriram os medicamentos na farmácia comunitária.

Associações	Número de Ocorrências	%
IECA <i>versus</i> diuréticos	257	17,85
IECA <i>versus</i> betabloqueadores	57	3,96
IECA <i>versus</i> BCC	36	2,50
IECA <i>versus</i> bloqueadores AC	10	0,69
Betabloqueadores <i>versus</i> diuréticos	74	5,14
Betabloqueadores <i>versus</i> BCC	26	1,81
Betabloqueadores <i>versus</i> antagonistas RAT1	2	0,14
Betabloqueadores <i>versus</i> bloqueadores AC	7	0,49
Antagonistas AT1 <i>versus</i> diuréticos	49	3,40
Antagonistas AT1 <i>versus</i> anti-hipertensivos AC	3	0,21
BCC <i>versus</i> antagonistas AT1	11	0,76
BCC <i>versus</i> diuréticos	3	0,21
Total	535	37,15

IECA = inibidores de enzima conversora de angiotensina; BCC = bloqueadores de canais para Ca²⁺; RAT1= receptores angiotensinérgicos do subtipo 1; AC = ação central.

teroides (AINES) com anti-hipertensivos representou 45,35%. As principais potenciais interações originadas das associações entre anti-hipertensivos foram: IECA *versus* diuréticos (17,85%), IECA *versus* betabloqueadores (3,96%) e IECA *versus* bloqueadores do canal de cálcio (2,50%). As principais potenciais interações devido ao uso de AINES foram: AINES *versus* IECA (13,54%), AINES *versus* diuréticos (12,78%) e AINES *versus* betabloqueador (5,35%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Potenciais interações medicamentosas (n e %) observadas em prescrições aos pacientes hipertensos que adquiriram os medicamentos na farmácia comunitária.

Medicamentos	Homens	Mulheres	Total	%
Captopril <i>versus</i> hidroclorotiazida	80	104	184	12,78
Captopril <i>versus</i> AAS	29	56	85	5,90
Dipirona <i>versus</i> hidroclorotiazida	24	47	71	4,93
Dipirona <i>versus</i> captopril	21	28	49	3,40
Captopril <i>versus</i> furosemida	17	22	39	2,71
Losartana <i>versus</i> hidroclorotiazida	15	24	39	2,71
Captopril <i>versus</i> propranolol	16	22	38	2,64
Propranolol <i>versus</i> hidroclorotiazida	11	27	38	2,64
Dipirona <i>versus</i> AAS	14	19	33	2,29
Diclofenaco <i>versus</i> hidroclorotiazida	13	18	31	2,15
Furosemida <i>versus</i> AAS	13	16	29	2,01
Diclofenaco <i>versus</i> captopril	14	14	28	1,94
Propranolol <i>versus</i> AAS	11	15	26	1,81
Diclofenaco <i>versus</i> dipirona	9	13	22	1,53
Enalapril <i>versus</i> hidroclorotiazida	6	16	22	1,53
Dipirona <i>versus</i> furosemida	8	13	21	1,46
Furosemida <i>versus</i> digoxina	9	12	21	1,46

Continua...

Tabela 2 – Continuação.

Medicamentos	Homens	Mulheres	Total	%
Atenolol <i>versus</i> hidroclorotiazida	4	15	19	1,32
Losartana <i>versus</i> AAS	8	11	19	1,32
Captopril <i>versus</i> anlodipino	12	6	18	1,25
Metildopa <i>versus</i> hidroclorotiazida	2	16	18	1,25
Dipirona <i>versus</i> nifedipina	6	11	17	1,18
Nimesulida <i>versus</i> hidroclorotiazida	2	15	17	1,18
Diclofenaco <i>versus</i> AAS	7	9	16	1,11
Atenolol <i>versus</i> AAS	7	7	14	0,97
Atenolol <i>versus</i> captopril	6	8	14	0,97
Dipirona <i>versus</i> propranolol	5	9	14	0,97
Enalapril <i>versus</i> AAS	3	9	12	0,83
Captopril <i>versus</i> cimetidina	4	7	11	0,76
Diclofenaco <i>versus</i> losartana	5	6	11	0,76
Propranolol <i>versus</i> furosemida	4	7	11	0,76
Dipirona <i>versus</i> losartana	2	8	10	0,69
Captopril <i>versus</i> nifedipina	7	2	9	0,63
Diclofenaco <i>versus</i> furosemida	5	4	9	0,63
Nimesulida <i>versus</i> captopril	1	8	9	0,63
Cimetidina <i>versus</i> AAS	3	5	8	0,56
Furosemida <i>versus</i> amiodarona	5	3	8	0,56
Losartana <i>versus</i> furosemida	5	3	8	0,56
Metildopa <i>versus</i> captopril	2	6	8	0,56
Propranolol <i>versus</i> nifedipina	4	4	8	0,56
Alopurinol <i>versus</i> hidroclorotiazida	6	2	8	0,56
Atenolol <i>versus</i> anlodipino	4	3	7	0,49
Diclofenaco <i>versus</i> propranolol	3	4	7	0,49
Fluoxetina <i>versus</i> captopril	1	6	7	0,49
Ginkgo biloba <i>versus</i> AAS	3	4	7	0,49
Losartana <i>versus</i> anlodipino	3	4	7	0,49
Nimesulida <i>versus</i> atenolol	1	6	7	0,49
Atenolol <i>versus</i> nifedipina	1	5	6	0,42
Cimetidina <i>versus</i> propranolol	2	4	6	0,42
Complexo B <i>versus</i> atenolol	4	2	6	0,42
Complexo B <i>versus</i> propranolol	3	3	6	0,42
Diclofenaco <i>versus</i> enalapril	5	1	6	0,42
Espironolactona <i>versus</i> furosemida	4	2	6	0,42
Nimesulida <i>versus</i> dipirona	0	6	6	0,42
Nimesulida <i>versus</i> paracetamol	1	5	6	0,42
Cimetidina <i>versus</i> complexo B	2	3	5	0,35
Diclofenaco <i>versus</i> nifedipina	3	2	5	0,35
Dipirona <i>versus</i> atenolol	1	4	5	0,35
Dipirona <i>versus</i> enalapril	1	4	5	0,35
Enalapril <i>versus</i> anlodipino	1	4	5	0,35
Fluoxetina <i>versus</i> diazepam	0	5	5	0,35
Lisinopril <i>versus</i> hidroclorotiazida	3	2	5	0,35
Metildopa <i>versus</i> AAS	0	5	5	0,35
Metildopa <i>versus</i> nifedipina	0	5	5	0,35
Nimesulida <i>versus</i> ginkgo biloba	0	5	5	0,35
Propranolol <i>versus</i> anlodipino	3	2	5	0,35
Salbutamol <i>versus</i> hidroclorotiazida	1	4	5	0,35
Sinvastatina <i>versus</i> amiodarona	3	2	5	0,35

Continua...

Tabela 2 – Continuação.

Medicamentos	Homens	Mulheres	Total	%
Alopurinol <i>versus</i> AAS	3	1	4	0,28
Aminofilina <i>versus</i> salbutamol	2	2	4	0,28
Amiodarona <i>versus</i> digoxina	3	1	4	0,28
Atenolol <i>versus</i> furosemida	3	1	4	0,28
Dexclorfeniramina <i>versus</i> diclofenaco	0	4	4	0,28
Diclofenaco <i>versus</i> anlodipino	0	4	4	0,28
Enalapril <i>versus</i> furosemida	2	2	4	0,28
Espironolactona <i>versus</i> digoxina	3	1	4	0,28
Ginkgo biloba <i>versus</i> dipirona	2	2	4	0,28
Ginkgo biloba <i>versus</i> paracetamol	3	1	4	0,28
Losartana <i>versus</i> nifedipina	2	2	4	0,28
Nimesulida <i>versus</i> AAS	0	4	4	0,28
Amiodarona <i>versus</i> atenolol	2	1	3	0,21
Diazepam <i>versus</i> amitriptilina	0	3	3	0,21
Diclofenaco <i>versus</i> ginkgo biloba	0	3	3	0,21
Enalapril <i>versus</i> nifedipina	3	0	3	0,21
Enalapril <i>versus</i> propranolol	0	3	3	0,21
Espironolactona <i>versus</i> captopril	1	2	3	0,21
Fluoxetina <i>versus</i> propranolol	0	3	3	0,21
Lisinopril <i>versus</i> AAS	1	2	3	0,21
Metildopa <i>versus</i> anlodipino	0	3	3	0,21
Metildopa <i>versus</i> atenolol	0	3	3	0,21
Metildopa <i>versus</i> dipirona	0	3	3	0,21
Metildopa <i>versus</i> paracetamol	0	3	3	0,21
Metildopa <i>versus</i> propranolol	0	3	3	0,21
Nimesulida <i>versus</i> clortalidona	1	2	3	0,21
Nimesulida <i>versus</i> nifedipina	0	3	3	0,21
Nimesulida <i>versus</i> propranolol	0	3	3	0,21
Cimetidina <i>versus</i> furosemida	1	2	3	0,21
Aminofilina <i>versus</i> furosemida	2	0	2	0,14
Amiodarona <i>versus</i> propranolol	0	2	2	0,14
Cimetidina <i>versus</i> amiodarona	0	2	2	0,14
Cimetidina <i>versus</i> nifedipina	1	1	2	0,14
Clonidina <i>versus</i> losartana	2	0	2	0,14
Diclofenaco <i>versus</i> clonidina	2	0	2	0,14
Diclofenaco <i>versus</i> lisinopril	2	0	2	0,14
Diclofenaco <i>versus</i> paracetamol	1	1	2	0,14
Dipirona <i>versus</i> aminofilina	1	1	2	0,14
Dipirona <i>versus</i> anlodipino	0	2	2	0,14
Enalapril <i>versus</i> atenolol	1	1	2	0,14
Espironolactona <i>versus</i> dipirona	2	0	2	0,14
Espironolactona <i>versus</i> losartana	2	0	2	0,14
Espironolactona <i>versus</i> propranolol	2	0	2	0,14
Fenitoína <i>versus</i> AAS	1	1	2	0,14
Flunitrazepam <i>versus</i> clomipramina	0	2	2	0,14
Ginkgo biloba <i>versus</i> omeprazol	1	1	2	0,14
Lisinopril <i>versus</i> diclofenaco	2	0	2	0,14
Losartana <i>versus</i> propranolol	2	0	2	0,14
Aminofilina <i>versus</i> nifedipina	0	1	1	0,07
Biperideno <i>versus</i> amitriptilina	0	1	1	0,07
Biperideno <i>versus</i> risperidona	1	0	1	0,07

Continua...

Tabela 2 – Continuação.

Medicamentos	Homens	Mulheres	Total	%
Carbamazepina <i>versus</i> diazepam	0	1	1	0,07
Cimetidina <i>versus</i> amitriptilina	0	1	1	0,07
Cimetidina <i>versus</i> diazepam	0	1	1	0,07
Cimetidina <i>versus</i> fluoxetina	0	1	1	0,07
Clonidina <i>versus</i> AAS	1	0	1	0,07
Clonidina <i>versus</i> anlodipina	1	0	1	0,07
Clonidina <i>versus</i> atenolol	1	0	1	0,07
Clonidina <i>versus</i> captopril	1	0	1	0,07
Clonidina <i>versus</i> espironolactona	1	0	1	0,07
Clonidina <i>versus</i> hidrocortiazida	1	0	1	0,07
Clonidina <i>versus</i> paracetamol	1	0	1	0,07
Complexo B <i>versus</i> amitriptilina	0	1	1	0,07
Complexo B <i>versus</i> imipramina	1	0	1	0,07
Dexclorfeniramina <i>versus</i> dipirona	0	1	1	0,07
Diazepam <i>versus</i> anlodipino	1	0	1	0,07
Diazepam <i>versus</i> biperideno	0	1	1	0,07
Diazepam <i>versus</i> fenitoína	0	1	1	0,07
Diclofenaco <i>versus</i> aminofilina	1	0	1	0,07
Diclofenaco <i>versus</i> atenolol	0	1	1	0,07
Diclofenaco <i>versus</i> mometasona	0	1	1	0,07
Dipirona <i>versus</i> amilorida	1	0	1	0,07
Dipirona <i>versus</i> ibuprofeno	0	1	1	0,07
Dipirona <i>versus</i> salbutamol	0	1	1	0,07
Eritromicina <i>versus</i> digoxina	0	1	1	0,07
Espironolactona <i>versus</i> AAS	1	0	1	0,07
Espironolactona <i>versus</i> clonidina	1	0	1	0,07
Fenitoína <i>versus</i> diazepam	0	1	1	0,07
Fenitoína <i>versus</i> paracetamol	1	0	1	0,07
Flunitrazepam <i>versus</i> amitriptilina	0	1	1	0,07
Flunitrazepam <i>versus</i> fluoxetina	0	1	1	0,07
Flunitrazepam <i>versus</i> sertralina	0	1	1	0,07
Fluoxetina <i>versus</i> amitriptilina	0	1	1	0,07
Fluoxetina <i>versus</i> anlodipino	0	1	1	0,07
Fluoxetina <i>versus</i> clomipramina	0	1	1	0,07
Fluoxetina <i>versus</i> enalapril	0	1	1	0,07
Fluoxetina <i>versus</i> nifedipina	1	0	1	0,07
Ginkgo biloba <i>versus</i> ibuprofeno	0	1	1	0,07
Ginkgo biloba <i>versus</i> nifedipina	0	1	1	0,07
Haloperidol <i>versus</i> biperideno	1	0	1	0,07
Haloperidol <i>versus</i> captopril	1	0	1	0,07
Hidrocortiazida <i>versus</i> levonorgestrel + etinilestradiol	0	1	1	0,07
Imipramina <i>versus</i> biperideno	1	0	1	0,07
Imipramina <i>versus</i> fluoxetina	0	1	1	0,07
Imipramina <i>versus</i> lorazepam	0	1	1	0,07
Levotiroxina <i>versus</i> atenolol	1	0	1	0,07
Levotiroxina <i>versus</i> propranolol	0	1	1	0,07
Lisinopril <i>versus</i> amilorida	1	0	1	0,07
Lisinopril <i>versus</i> anlodipino	1	0	1	0,07
Lisinopril <i>versus</i> clortalidona	0	1	1	0,07
Lisinopril <i>versus</i> dipirona	1	0	1	0,07

Continua...

Tabela 2 – Continuação.

Medicamentos	Homens	Mulheres	Total	%
Lisinopril <i>versus</i> furosemida	1	0	1	0,07
Lisinopril <i>versus</i> nimesulida	1	0	1	0,07
Metildopa <i>versus</i> amilorida	0	1	1	0,07
Metildopa <i>versus</i> enalapril	0	1	1	0,07
Metildopa <i>versus</i> furosemida	0	1	1	0,07
Metildopa <i>versus</i> ibuprofeno	0	1	1	0,07
Metildopa <i>versus</i> lorazepam	0	1	1	0,07
Metildopa <i>versus</i> losartana	0	1	1	0,07
Metildopa <i>versus</i> prednisona	0	1	1	0,07
Metoprolol <i>versus</i> AAS	0	1	1	0,07
Nimesulida <i>versus</i> clonidina	1	0	1	0,07
Nimesulida <i>versus</i> enalapril	0	1	1	0,07
Nimesulida <i>versus</i> furosemida	0	1	1	0,07
Nimesulida <i>versus</i> ibuprofeno	0	1	1	0,07
Nimesulida <i>versus</i> lisinopril	1	0	1	0,07
Salbutamol <i>versus</i> captopril	0	1	1	0,07
Salbutamol <i>versus</i> losartana	0	1	1	0,07
Salbutamol <i>versus</i> metildopa	0	1	1	0,07
Salbutamol <i>versus</i> nifedipina	0	1	1	0,07
Sulfametoxazol <i>versus</i> trimetoprima <i>versus</i> digoxina	1	0	1	0,07
Ticlopidina <i>versus</i> AAS	1	0	1	0,07
Verapamil <i>versus</i> diclofenaco	0	1	1	0,07
Verapamil <i>versus</i> hidrocortiazida	0	1	1	0,07
Total			1440	100,00

AAS = ácido acetilsalicílico

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que a prescrição medicamentosa foi distribuída para ambos os gêneros, sendo maior a porcentagem de mulheres em tratamento para hipertensão. Para o grupo feminino foi prescrita maior variedade de medicamentos do que para o grupo masculino, provavelmente devido ao fato de as mulheres se preocuparem mais com a saúde e as condutas medicamentosas. Dados da literatura indicam que a maior procura por serviços de saúde por parte do grupo feminino se deve ao maior interesse e variação de necessidades de saúde entre os gêneros, incluindo-se as demandas associadas à gravidez e ao parto²². A maior parte das prescrições ao grupo dos pacientes do gênero feminino apresentou três ou quatro medicamentos por prescrição. Já as prescrições voltadas ao grupo dos pacientes do gênero masculino possuíam dois ou três medicamentos/prescrição. A adesão ao tratamento, um grande desafio no tratamento anti-hipertensivo, tende a ser maior com a utilização de uma única tomada diária em contrapartida à utilização de duas medicações²³. Portanto, é possível que os pacientes inclusos, de ambos os gêneros, estejam se expondo a fator que possa acarretar falta de adesão ao tratamento.

Os resultados apresentados indicam que o aumento da média de medicamentos prescritos foi diretamente proporcional à idade. Essa relação não ocorreu em pacientes com mais de 85 anos. Isso pode ser explicado devido ao maior cuidado dos médicos

em prescreverem medicamentos sem necessidades; muitas vezes decorrentes das deficiências fisiológicas (funcionais) que esses pacientes já possuem²⁴. A propensão para que os idosos desenvolvessem alterações bioquímicas e estruturais favorece o surgimento de doenças crônicas²⁵.

Dentre os participantes da presente pesquisa, a faixa percentual mais elevada se encontrou entre 46 e 75 anos. Esse resultado é sugestivo de que os pacientes que procuraram atendimento médico para tratar a HA são de idades avançadas. O menor número de pacientes com idade acima de 85 anos pode estar diretamente relacionado à expectativa de vida populacional brasileira, mesmo considerando-a cada vez mais elevada. Uma pessoa que nascesse em 1900, se fosse homem, poderia viver 46 anos e se fosse mulher, 48 anos. Em 2003, dados globais aumentaram para mais de 73 anos aos homens e perto de 80 anos às mulheres²⁶. No Brasil, em 2010, a expectativa de vida ao nascer, era de 73,48 anos, um incremento de 0,31 anos em relação a 2009 e de 3,03 anos sobre o indicador de 2000²⁷. A preocupação quanto ao tratamento de idosos é comum e os médicos são particularmente resistentes em aumentar a posologia da medicação em indivíduos mais idosos²⁸. O uso de múltiplos produtos, a prescrição de fármacos contraindicados para os idosos, o uso de dois ou mais fármacos com a mesma atividade farmacológica e o treinamento inadequado da equipe de saúde favorecem o aparecimento dos efeitos adversos e das interações^{5,29}. É essencial maior conhecimento sobre a população que esteja sob tratamento, principalmente os idosos, tendo em vista a melhoria de sua saúde, a capacitação de profissionais, e o planejamento de políticas públicas²⁴.

Segundo Reis e Glashan³⁰, pacientes hipertensos internados apresentam expectativa de melhora de qualidade de vida, não somente quando ocorre o controle de sintomas da doença e de comorbidades, mas também quando há ausência de RAM.

Além do fator idade, a escolha terapêutica também está relacionada às dificuldades de tratamento da hipertensão arterial³¹, uma vez que é fator de risco (comorbidade) para sérias doenças, principalmente dos sistemas cardiovascular, renal e metabólico. No Brasil, a hipertensão arterial está associada em 35% a 45% de todas as doenças cardiovasculares, contudo, a maior parte dos eventos continua a ocorrer em indivíduos normotensos, pois a maior parte da população evolui sem problemas hipertensivos^{8,32}.

No presente estudo, apenas 98 pacientes faziam uso de apenas um medicamento para controle da pressão, o que significa que o restante (502) necessitou de mais de um fármaco para manter os níveis pressóricos dentro do aconselhável ou tinham necessidade de tratar, ao mesmo tempo, outras irregularidades fisiológicas. Os dados representativos do maior uso de politerapia foram identificados pela média geral de medicamentos prescritos, aproximadamente 3 medicamentos por paciente.

Atualmente é reconhecido que, via de regra, para alcançar a normalização da pressão arterial, são necessárias associações de medicamentos de diferentes classes terapêuticas³³. Contudo é importante o clínico ter em mente as potenciais interações entre os fármacos e as principais consequências esperadas. As ações terapêuticas se tornam mais claras a partir do momento em que a conduta para prescrição ocorra com base em evidências de efeitos colaterais e/ou eventos adversos.

A RAM faz parte de um grupo de intercorrências da assistência médica chamado de evento adverso a medicamentos (EAM). Eventos adversos são considerados como qualquer ocorrência médica nova e imprevista, sofrida por um paciente com produto farmacêutico e não apresenta, necessariamente, relação causal com o tratamento³⁴. A literatura aponta que o evento pode ser devido a vários fatores: dose do medicamento incorreta, dose omitida, via de administração não especificada, horário de administração incorreto e outros³⁵. Além das RAM, os eventos adversos englobam também os erros relacionados com medicamentos em todas as etapas de sua prescrição, dispensação e administração³⁶. No quesito prescrição, a literatura apresenta avaliação global das possibilidades de erros (de escrita, de compreensão, de interpretação, etc.)³⁷⁻⁴². O presente trabalho identifica um dado observacional de potenciais interações medicamentosas em prescrições aos pacientes hipertensos, como possível fonte de reações adversas. Esses medicamentos são prescritos a uma parcela importante da população com essa doença crônica não transmissível, na qual a adesão ao tratamento é preocupação constante por parte da equipe de profissionais que cuida destes pacientes^{34,35,43-47}.

Diferentes órgãos/sistemas participam no controle fisiológico da pressão arterial, portanto diferentes órgãos/sistemas são potenciais alvos de fármacos. Desta forma, era esperado observar a prescrição de fármacos com mecanismos de ação variados, visando um mesmo efeito final: redução da pressão arterial. O lado positivo deste fato se deve à possibilidade de emprego de mais de um fármaco em menores doses, o que certamente evita efeitos colaterais e/ou reações adversas inerentes. Por outro lado, não foi o que se obteve nesta pesquisa. Nenhum dos fármacos prescritos estava sendo utilizado em sua menor dose terapêutica. Dentre os medicamentos mais utilizados para o tratamento da hipertensão dos pacientes incluídos neste estudo destacaram-se a classe dos IECA (sistema renina-angiotensina), dos betabloqueadores (simpático), os diuréticos (função renal; equilíbrio hidroeletrólítico), os bloqueadores do canal de cálcio (tônus muscular) e os bloqueadores da ação central (controle central da pressão arterial).

Estudo realizado em Porto Alegre, RS, mostrou que 62,3% dos pacientes entrevistados utilizavam medicamentos com ação no sistema cardiovascular, sendo que destes, 86,3% utilizavam anti-hipertensivos. O estudo mostrou ainda que dentre os 35,3% dos pacientes que faziam uso de monoterapia, 38,4% utilizavam IECA e 26% utilizavam betabloqueadores. Dos 207 pacientes em monoterapia ou terapia combinada, 59,40% utilizavam diuréticos e 51,20% IECA⁴⁸.

As potenciais interações observadas nesta pesquisa foram entre IECA e diuréticos (captopril *versus* hidroclorotiazida, captopril *versus* furosemida, captopril *versus* espironolactona, enalapril *versus* hidroclorotiazida e enalapril *versus* furosemida). É esperado a hipotensão como resultado da associação destas duas classes de fármacos, devido ao efeito aditivo. Esse resultado justifica a utilização desse efeito sinérgico por muitos médicos para fins de tratamento. Existem, por outro lado, riscos específicos¹⁸⁻²⁰, como o efeito do IECA em conjunto com a espironolactona. Essa associação induz hipercalemia por aumentar as concentrações séricas de potássio²⁴.

Os IECA também foram associados aos bloqueadores do canal

de cálcio e betabloqueadores, onde há dificuldade de controle da pressão arterial, pois estas classes têm potencial para efeito hipotensor intenso devido ao efeito aditivo. Já a associação destas duas classes (bloqueadores do canal de cálcio e betabloqueadores) pode causar graves¹⁸⁻²⁰ efeitos negativos ao inotropismo, cronotropismo e dromotropismo²⁵.

As potenciais interações com efeitos prejudiciais observadas nas prescrições aos pacientes sob tratamento anti-hipertensivo se devem aos AINES, os quais foram associados a praticamente todos os medicamentos relacionados ao controle da pressão arterial, assim como aos coadjuvantes. Os anti-inflamatórios inibem a síntese renal de prostaglandinas ou causam retenção de fluídos orgânicos e sódio, antagonizando efeitos dos fármacos anti-hipertensivos. Quando associados aos diuréticos podem causar hipocalcemia²⁶.

As associações de mais de um medicamento anti-hipertensivo e AINES apresentam possibilidade para desenvolvimento de reações de graus "grave" (reação que ameaça diretamente a vida do paciente, provoca internação e pode causar sequelas permanentes) e "moderado" (reação que altera as atividades usuais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem sequelas, sendo necessária intervenção).

De acordo com WHO¹⁸ e UMC/WHO^{19,20} e, as RAM são classificadas de acordo com a causalidade e gravidade dos eventos clínicos. A causalidade pode ser definida (ocorre durante a infusão e/ou reexposição), provável (somente um medicamento pode ser envolvido), possível (dois ou mais medicamentos podem ser envolvidos, ou ainda se pode inferir relação com a doença), condicional (dados parcialmente incompletos ou insuficientes), não relacionada (não existe uma ligação direta entre a reação adversa e o medicamento). Quanto à gravidade, além de grave e moderada, existe a classificação leve (reação de pequena importância clínica e de curta duração, podendo exigir tratamento, não afetando substancialmente a vida do paciente) e a classificação fatal.

Das interações encontradas no estudo, as principais se deviam ao uso de mais de um medicamento para o controle da hipertensão, porém, os resultados ora apresentados demonstram que as associações e potenciais interações com os anti-inflamatórios são ainda mais significativas. A porcentagem das potenciais interações sinérgicas entre fármacos com propriedades anti-hipertensivas foi de 37,15%, enquanto a participação dos AINES nas potenciais interações encontradas foi significativamente maior: 45,35%.

Estudo desenvolvido em unidade de terapia intensiva mostrou haver 188 interações diferentes encontradas nas prescrições feitas a 140 pacientes. Destas, 29 foram consideradas altamente significativas e potencialmente danosas⁴⁹. As interações significativas para avaliações entre anti-inflamatórios e anti-hipertensivos, ou outros, ocorre porque os AINES podem aumentar a pressão arterial por meio de diferentes mecanismos, como: inibição da ação vasodilatadora de prostaglandinas, aumento na reabsorção de sódio, promoção de disfunção endotelial e, no caso do paracetamol, especificamente, por meio do aumento do estresse oxidativo²³.

Devido à alta incidência de efeitos colaterais relacionados aos AINES, a descoberta de duas isoformas da enzima ciclo-oxigenase, classificadas como COX-1 (constitutiva) ou COX-2 (indutiva), formulou o paradigma de que as propriedades anti-inflamatórias

dos AINES seriam mediadas por inibição da COX-2; atribuindo os efeitos colaterais ao bloqueio da COX-1. Entretanto, a isoforma COX-2 tem sido detectada constitutivamente em tecidos normais, levantando a dúvida sobre o quão realmente são seguros os inibidores específicos desta enzima⁵⁰.

Os AINES seletivos da COX-2 foram desenvolvidos para evitar os eventos adversos gastrintestinais associados aos inibidores da COX-1, contudo frequentemente causam problemas mais graves, principalmente aos sistemas cardiovascular e renal e, em doses altas, também causam lesão gastrintestinal⁵¹.

Alguns pacientes participantes desta pesquisa utilizavam medicamentos para asma ou rinite ao mesmo tempo em que utilizavam AINES. Esse tipo de interação farmacológica é bem conhecido e ocorrem por consequência da inibição da COX por meio dos AINES (em especial o ácido acetilsalicílico), que ocasionam desequilíbrio dos metabólitos do ácido araquidônico, com aumento dos produtos derivados da enzima lipoxigenase, os leucotrienos, os quais são substâncias broncoconstritoras⁵².

Estudo realizado com o objetivo de avaliar as manifestações clínicas em pacientes com história de reação a analgésicos e anti-inflamatórios evidenciou que, dentre as doenças associadas a esta reação, estavam rinite (55,00%) e asma (37,00%)⁵³.

No presente estudo a prescrição associada ginkgo biloba e AINES foi frequente. O potencial efeito dessa interação é o aumento do risco de hemorragia por consequência do ginkgosídeo B, o qual, assim como os AINES, inibe o fator de ativação plaquetária⁵⁴.

Um fármaco considerado de alto risco, na qual a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada, e que esteve presente em 1,18% do total de prescrições, é a digoxina. Esse fármaco está comumente relacionado à diversas interações medicamentosas, principalmente naquelas que envolvem a farmacocinética e podem aumentar as concentrações séricas da digoxina, como: quinidina, verapamil, amiodarona, espironolactona, triantereno, eritromicina, entre outras. Também se sabe que a hipopotassemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipóxia, acidose predispõem à intoxicação digitalica, portanto o uso de alguns fármacos, como a furosemida, pode facilitar o aparecimento do quadro tóxico^{55,56}. As associações que apresentaram potenciais riscos/consequências, inerentes às interações presentes em prescrições aos pacientes incluídos nesta pesquisa, estão descritas nos quadros 3 a 11.

Neste estudo, a maioria dos médicos que atendeu os pacientes no Centro Médico tentou adaptar a farmacoterapêutica aos me-

Quadro 3 – Interações Medicamentosas relacionadas aos betabloqueadores. Adaptado²¹.

Interações	Efeitos e Recomendações
Aminofilina	Pode haver inibição mútua dos efeitos terapêuticos
Amiodarona	Pode causar aumento da depressão na condutibilidade e no inotropismo negativo, principalmente em pacientes com disfunção nodal sinusal ou atrioventricular
Cimetidina	Há redução de depuração ou da biotransformação hepática dos betabloqueadores, resultando na elevação de suas concentrações séricas
Clonidina	Pode haver potencialização do efeito anti-hipertensivo
Salbutamol	Inibição do efeito terapêutico de ambos

Quadro 4 – Interações medicamentosas relacionadas aos diuréticos. Adaptado²¹.

Interagem com:	Efeitos e Recomendações
Anticoagulantes	Os diuréticos diminuem o efeito dos anticoagulantes
Digitálicos	Diuréticos com digitálicos podem aumentar a toxicidade, devido à hipocalcemia
Salbutamol	Diminuição do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos

Quadro 5 – Interações medicamentosas relacionadas à digoxina. Adaptado²¹.

Interage com:	Efeitos e Recomendações
Amiodarona	Aumento da concentração sérica de digoxina aumentando as reações adversas
Captopril	Indução de hipercalemia e aumento da concentração da digoxina, causando toxicidade
Enalapril	Aumento das concentrações séricas da digoxina
Furosemida	Aumento do risco de intoxicação digitalica, devido à diminuição da concentração sérica de potássio
Hidroclorotiazida	Aumento do risco de intoxicação digitalica, devido à diminuição da concentração sérica de potássio
Salbutamol	Aumento do risco de arritmias cardíacas

Quadro 6 – Interações Medicamentosas relacionadas à amiodarona. Adaptado²¹.

Interage com:	Efeitos e Recomendações
Atenolol	Pode ocorrer aumento da depressão da condutibilidade e no inotropismo negativo, principalmente em pacientes com disfunções nodal sinusal ou atrioventricular
Digoxina	Amiodarona aumenta a concentração sérica de digoxina, aumentando as reações adversas
Propranolol	Pode ocorrer aumento da depressão da condutibilidade e no inotropismo negativo, principalmente em pacientes com disfunções nodais sinusais ou atrioventricular

Quadro 7 – Interações medicamentosas relacionadas aos anti-inflamatórios não esteroides. Adaptado²¹.

Interagem com:	Efeitos e Recomendações
Ácido acetilsalicílico	Aumento do risco de reações adversas gastrointestinais, ulceração e hemorragia.
Amilorida	Aumento do risco de hipercalemia
Glicocorticoides	Pode aumentar o risco de efeitos adversos gastrointestinais, inclusive ulceração e hemorragia
Paracetamol	Aumento do risco de nefropatia analgésica, necrose renal papilar, doenças renais e câncer hepático ou urinário

Quadro 8 – Interações medicamentosas relacionadas aos antiácidos. Adaptado²¹.

Interagem com:	Efeitos e Recomendações
Ácido Salicílico	Aumento da excreção renal dos salicilatos, devido à alcalinização da urina
Cimetidina	Não se aconselha tomar antiácidos no prazo de 1 hora antes da administração de cimetidina, pois podem ocorrer adsorção e diminuição da absorção
Ranitidina	Não se aconselha tomar antiácidos no prazo de uma hora antes da administração de ranitidina, pois pode ocorrer adsorção e diminuição da absorção

Quadro 9 – Interações medicamentosas relacionadas ao omeprazol. Adaptado²¹.

Interage com:	Efeitos e Recomendações
Anticoagulantes	Omeprazol diminui a excreção de anticoagulantes, aumentando suas concentrações séricas por inibição enzimática
Diazepam	Aumento da concentração sérica do diazepam, diminuindo sua excreção por inibição enzimática

Quadro 10 – Interações medicamentosas relacionadas à sinvastatina. Adaptado²¹.

Interage com:	Efeitos e Recomendações
Anticoagulantes	Aumento do efeito dos anticoagulantes, aumentando o risco de hemorragias

Quadro 11 – Interações medicamentosas relacionadas à cimetidina. Adaptado²¹.

Interage com:	Efeitos e Recomendações
Aminofilina	A aminofilina tem sua concentração aumentada, diminuindo sua biotransformação por inibição enzimática
Amitriptilina	A amitriptilina tem sua biotransformação reduzida e aumenta a concentração sérica por inibição enzimática
Atenolol	Cimetidina aumenta a concentração sérica do atenolol, pois reduz a depuração e a sua biotransformação
Carbamazepina	A carbamazepina tem sua concentração sérica aumentada por retardo de sua depuração, aumentando o risco de reações adversas
Diazepam	Aumento da concentração sérica do diazepam e retarda a excreção, devido à inibição da sua biotransformação por reações de oxidação
Propranolol	O propranolol tem sua concentração sérica aumentada, por redução da depuração e biotransformação hepática de ambos

dicamentos dispostos na farmácia comunitária, esse número de potenciais interações diferentes poderia ser ainda mais elevado caso o estudo fosse realizado em hospital particular, devido à maior chance de ocorrência de elevado poder aquisição entre os pacientes que buscam serviços privados. A variedade de interações medicamentosas encontrada foi de 192 potenciais interações diferentes. Ressalta-se que as considerações sobre potenciais interações não devem se restringir àquelas registradas em prescrições médicas, mas também em potenciais interações medicamentosas decorrentes da prática da automedicação. Na Espanha, de acordo com dados do Encontro Nacional de Saúde, 23% da população adulta e 21% da população infantil fazem uso da automedicação⁵⁷. Segundo Teresi e Morgan⁵⁸ foi previsto, para o ano de 2010, que metade do total dos medicamentos que a população dos Estados Unidos consumiria não seria prescrita por um médico. De acordo com Chiaroti, Rebello e Restini⁵⁹, aproximadamente 70% de uma população de Ribeirão Preto, SP, pratica automedicação e, dentre os medicamentos consumidos, os autores observaram aproximadamente 16% de potenciais interações medicamentosas. Diversos autores apontam estratégias importantes para melhorar a adesão ao tratamento anti-hipertensivo, e a prática da

automedicação e/ou adesão ao tratamento anti-hipertensivo deve ser considerada⁶⁰.

CONCLUSÃO

Este estudo reforça que os fatores implicados na adesão ao tratamento da hipertensão arterial apresenta a influência de variáveis estruturais, de fatores relacionados ao caráter crônico e assintomático da doença, da relação equipe profissionais *versus* paciente, da complexidade dos esquemas de tratamento, dos efeitos colaterais e reações adversas aos medicamentos, entre outros.

Considerando que a maior parte dos indivíduos hipertensos foi submetida à politerapia, os mesmos podem estar intensamente expostos às interações medicamentosas negativas e, portanto, deve-se considerar no tratamento anti-hipertensivo, potenciais prejuízos à terapêutica e riscos à própria saúde dos pacientes.

O estudo permitirá traçar estimativa de medidas para melhoria das perspectivas dos tratamentos farmacológicos, como por exemplo, aprimorar o entrosamento entre os profissionais diretamente relacionados ao paciente hipertenso. Neste sentido, ressalta-se a importância da atenção multiprofissional, uma vez que o atendimento a diferentes perfis de pacientes exige adequação prévia da anamnese e estabelecimento um sistema efetivo, seguro e que beneficie resultados terapêuticos definidos na saúde e qualidade de vida do hipertenso na sua individualidade.

REFERÊNCIAS

- Ribeiro W, Muscará MN. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos. *Rev Bras Hipertens* 2001;8(1):114-24.
- Pimenta E, Calhoun DA. Hipertensão arterial e hiperaldosteronismo: uma associação mais comum do que imaginamos *Rev Bras Hipertens* 2007;14(2):116-7.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23.
- Dórea EL, Lotufo PA. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. *Hipertensão* 2004;7(3):84-9.
- Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics* 2006;61(6):515-20.
- VI Diretriz Brasileira de Hipertensão. *Rev Bras Hipertens* 2010;17(1):4.
- Rozenfeld S. Prevalência, fatores associados e mal uso de medicamentos entre os idosos: uma revisão. *Cad Saúde Pública* 2003;19(3):717-24.
- Locatelli J. Interações medicamentosas em idosos hospitalizados. *Einstein* 2007;5(4):343-6.
- Andrade JP, Vilas-Boas F, Chagas H, Andrade M. Aspectos epidemiológicos da aderência ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica. *Arq Bras Cardiol* 2002;79(4):375-9.
- Veronez LL, Simões MJS. Análise da prescrição de medicamentos de pacientes hipertensos atendidos pelo SUS da rede municipal de saúde de Rincão – SP. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2008;29(1):45-51.
- Martins LC, Martins LMB, Ubaid-Girioli S, et al. Tratamento medicamentoso do paciente com hipertensão de difícil controle. *Rev Bras Hipertens* 2008;15(1):28-33.
- Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira Ada R, et al. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens* 2005;18(12 Pt 1):1534-40.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
- Navarro-Calderón E, Navarro MJ, Muelas J, et al. Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas. *Segui Farmacoter* 2004;2(1):24-8.
- Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care* 2003;12(3):194-200.
- Tatro DS, (editor). *Drug interaction facts*. St. Louis: Facts and Comparisons; 2005.
- Baxter K, (editor). *Interações medicamentosas de Stockley*, 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 644.
- WHO - World Health Organization Model Formulary 2008 / editors: Marc C. Stuart, Maria Kouimtzi, Suzanne R. Hill. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547659_eng.pdf (data do acesso: 13/04/2012).
- WHO - World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre/ (WHO/UMC), *Guidelines for Setting up and Running a Pharmacovigilance Centre*; 2000.
- WHO - World Health Organization (WHO) *The importance of pharmacovigilance – safety monitoring of medicinal products*. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2002.
- Oga S Basile AC, Carvalho MF. *Guia Zanini-Oga de Interação Medicamentosas: base teórica das interações*. São Paulo: Editora Atheneu; 2002
- Pinheiro RS, Viacava F, Travassos C, et al. Gênero, morbidade, acesso e utilização dos serviços de saúde no Brasil. *Ciênc & Saúde Col* 2002;7(4):687-707.
- Forman JP, Rimm ER, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Rev Bras Hipertens* 2007;14(3):192-3.
- Jozan P. The epidemiological future. *Health Policy* 1991;19(1):19-32.
- Linhares CRC, Guimarães RM, Campos APM, et al. Perfil da clientela de um ambulatório de geriatria do Distrito Federal. *Psicol Reflex Crít* 2003;16(2):319-26.
- Besdine RW. The Aging Body. In: Beers MH, (editor). *The Merck manual of medical information*. 2nd ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories; 2003. p. 16-20.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Disponível em: www.ibge.gov.br (data de acesso: 05/05/2012).
- Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1988;339(27):1957-63.
- Acurcio FA, da Silva LA, Ribeiro AQ, et al. Complexidade do regime terapêutico prescrito para idosos. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55(4):468-74.
- Reis MG, Glashan RQ. Adultos hipertensos hospitalizados: percepção de gravidade da doença e de qualidade de vida. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2001;9(3):51-7.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
- Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão 2004;7(3):82-116. Disponível em <http://www.sbh.org.br/medica/revistas-2004.asp> (data de acesso: 06/05/2012).
- Nobre F, Geleilate TJM, Cardoso MCM, et al. Associações fixas de drogas anti-hipertensivas: vantagens e desvantagens na prática clínica. *Rev Bras Hipertens* 2003;10(4):270-6.
- Cesarino CB. Eficácia da educação conscientizadora no controle da hipertensão arterial sistêmica [tese]. São José do Rio Preto (SP):

- Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2000.
35. Tanaka M. Multidisciplinary team approach for elderly patients. *Geriatr Gerontol Int* 2003;3(1):69-72.
 36. Lyra DP Jr, Prado MCTA, Abriata JP, et al. Receitas médicas como causantes de riesgo de problemas relacionados con medicamentos. *Seguim Farmacoter* 2004;2(2):86-96.
 37. Rosa MB, Perini E, Anacleto TA, et al. Erros na prescrição hospitalar de medicamentos potencialmente perigosos. *Rev Saúde Pública* 2009;43(3):490-8.
 38. Silva AEBC, Cassiani SHB. Erros de medicação em hospital universitário: tipo, causas, sugestões e providências. *Rev Bras Enferm* 2004;57(6):671-4.
 39. Barker KN, Flynn EA, Pepper GA, et al. Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1897-903.
 40. Kuiper SA, McCreadie SR, Mitchell JF, et al. Medication errors in inpatient pharmacy operations and technologies for improvement. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(9):955-9.
 41. Devine EB, Wilson-Norton JL, Lawless NM, et al. Characterization of prescribing errors in an internal medicine clinic. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(10):1062-70.
 42. Zavaleta-Bustos M, Castro-Pastrana LI, et al. Prescription errors in a primary care university unit: urgency of pharmaceutical care in Mexico. *Rev Bras Cienc Farm* 2008;44(1):115-25.
 43. Liu G, Christensen DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence. *JAPhA* 2002;6(42):847-57.
 44. Silva T, Dal-Pizzol F, Bello CM, et al. Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente. *Rev Saúde Pública* 2000;34(2):184-9.
 45. Borenstein JE, Graber GG, Salatiel E, et al. Physician-pharmacist co-management of hypertension: a randomized, comparative trial. *Pharmacotherapy* 2003;23(2):209-16.
 46. Carter BL, Zillich AJ, Elliot WJ. How pharmacists can assist physicians with controlling blood pressure. *J Clin Hypertens* 2003;1(5):31-7.
 47. Vivian EM. Improving pressure control in a pharmacist- managed hypertension clinic. *Pharmacotherapy* 2002;22(12):1533-40.
 48. Schroeter G, Trombetta T, Faggiani, FT, et al. Terapia anti-hipertensiva utilizada por pacientes idosos de Porto Alegre/RS, Brasil. *Scientia Medica* 2007;17(1):14-9.
 49. Hammes JA, Fuetzenreiter F, Silveira F, et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008;20(4):349-54.
 50. Kummer CL, Coelho TCRB. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Rev Bras Anesthesiol* 2002;52(4):498-512.
 51. Bricks LF, Silva CAA. Toxicidade dos antiinflamatórios não-hormonais. *Pediatria* 2005;27(3):181-93.
 52. Lee TH. Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(6 Pt 1):1442-3.
 53. Rosário NA, Ribeiro AC. Clinical findings of sensitivity to analgesics and nosteroidal antiinflammatory drugs. *Rev Ass Med Bras* 2000;46(3):201-6.
 54. Castellote Varona FJ, Atienza Morales MP. Ginkgo biloba and cerebral hemorrhage. *An Med Interna* 2000;22(4):199.
 55. Secoli SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bras Enferm* 2010;63(1):136-40.
 56. Pivatto Júnior F, Godoy DB, Pires DFS, et al. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. *Revista da AMRIGS* 2009;53(3):251-6.
 57. Gil-Esparza AM. Interacciones alimento-medicamento y autocuidado. *Alimentaria* 1997;35(282):19-25.
 58. Teresi ME, Morgan DE. Attitudes of healthcare professionals toward patient counseling on drug-nutrient interactions. *Ann Pharmacother* 1994;28(5):576-80.
 59. Chiaroti R, Rebello NM, Restini, CBA. A automedicação na cidade de ribeirão preto – sp e o papel do farmacêutico nessa prática. *Enciclopédia Biosfera* 2010;6(10):1-8.
 60. Giorgi DMA. Estratégias para melhorar a adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Rev Bras Hipertens* 2006;13(1):47-50.

Avaliação do conhecimento da população sobre morte encefálica*

Evaluation of the knowledge about brain death

Thiago Barbosa Gonçalves¹, Renan Kleber Costa Teixeira¹, Victor Seiji Nascimento Hosoume¹, José Antonio Cordero da Silva²

*Recebido da Universidade do Estado do Pará. Belém, PA.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O número de transplantes de órgãos é limitado no Brasil e no mundo, devido ao escasso número de doadores. Isso ocorre, principalmente, pela recusa dos familiares na autorização para doação de órgãos do paciente em morte encefálica (ME). Essa recusa motivou o objetivo deste estudo em avaliar o conhecimento sobre ME dos pacientes e verificar sua influência na doação de órgãos.

MÉTODO: Foram entrevistados 136 pacientes cadastrados no Centro de Saúde Escola do Marco (CSE-Marco), vinculado à Universidade do Estado do Pará, em Belém-PA, sobre ME e doação de órgãos, incluídos os dados sócio-demográficos desse centro.

RESULTADOS: Noventa e três entrevistados eram do sexo feminino e 43 do sexo masculino; idade média de 39 anos. 84,6% são favoráveis à doação de órgãos e aceitariam que ela fosse feita após sua morte. 19,9% souberam informar o que é ME. 85,3% acreditam que o médico pode se equivocar na afirmação do estado de ME de um paciente, enquanto, 18,4% confiam no diagnóstico clínico. Há uma relação estatisticamente significativa ($p < 0,01$) entre o grau de confiança no diagnóstico de ME e a pessoa aceitar doar seus órgãos após sua morte.

CONCLUSÃO: Oitenta por cento da população estudada não compreende o significado da ME, e acredita que o paciente tem condições de viver mesmo firmado o diagnóstico de ME. Existe um baixo grau de confiança no processo de diagnóstico de ME e na capacidade de verificar tal estado, o que influencia na diminuição de chances dos familiares autorizarem a doação de órgãos.

Descritores: Conhecimento, Doação de órgãos, Morte encefálica.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The rate of transplantation is limited in Brazil and in the world due the lack of donors. This occurs mainly by the refusal of family in the consent for organ donation of patient's brain death (BD). The objective of this paper is to evaluate the knowledge of BD of the patients and to assess its influence on organ donation.

METHOD: 136 patients of a Brazilian University Health Center were interviewed using a research protocol, which was analyzed about BD and organ donation knowledge, besides socio-demographic data.

RESULTS: Ninety-three respondents were female and 43 male, the average age was 39 years. 84.6% are in favor of organ donation and would agree that it was made after their deaths. 19.9% knew what is BD. 85.3% believe that the doctor can make a mistake in the state of BD diagnosis of a patient, while 18.4% trust in the diagnosis. There is a statistically significance ($p < 0.01$) between the degree of confidence in the diagnosis of BD and the people accepting donate their organs after their death.

CONCLUSION: Eighty percent of the studied population didn't understand the meaning of BD, and believes that the patient has conditions of living after the diagnosis of BD. There is a low degree of confidence in the process of diagnosis of BD and the ability to verify such state, which influences in the reduction of the chances of a family member to authorize organ donation. This occurs mainly by the refusal of family in the consent for organ donation of the patient's BD.

Keywords: Brain death, Directed tissue donation, Knowledge.

INTRODUÇÃO

O aprimoramento das técnicas cirúrgicas e a elevação da qualidade de vida de pacientes transplantados resultaram no crescimento de indicações para transplantes de órgãos e no aumento significativo do número de pacientes à procura dessa terapia nas duas últimas décadas¹.

A demanda para transplantes é elevada e não condiz com a disponibilidade de órgãos. Em diversos países, essa escassez torna expressiva a fila de espera e alto o número de pacientes que morrem enquanto aguardam a chance de um transplante². Existem estudos realizados e há diversas propostas elaboradas para aumentar a captação de órgãos, pois a baixa percentagem de doadores é citada como um fator limitante no incremento do número de transplantes^{2,3}.

No Brasil, não há muitos dados a respeito da opinião geral da população acerca do processo de doação de órgãos^{4,5}. Dados da

1. Graduando em Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Belém, PA, Brasil

2. Professor da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Doutorando em Bioética pela Universidade do Porto. Belém, PA, Brasil

Apresentado em 5 de dezembro de 2011

Aceito para publicação em 11 de junho de 2012

Conflito de interesses: Nenhum – Fontes de fomento: Nenhuma

Endereço para correspondência:

Thiago Barbosa Gonçalves

Travessa Dom Romualdo Coelho, 722/2102 – Umarizal

66055-190 Belém, PA.

Fone: (91) 8847-5059

E-mail: tbgow@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos afirmam que metade das famílias dos potenciais doadores recusa essa doação⁶. Os motivos dessa recusa ainda não estão bem elucidados, no entanto, acredita-se que o desconhecimento sobre morte encefálica (ME) seja um desses motivos⁵.

O protocolo indicado para se obter a autorização dos familiares para a doação de órgãos consiste no médico assistente explicar à família o que significa o paciente estar em ME e que este é um potencial doador de órgão. Após essa primeira abordagem, uma equipe multiprofissional treinada conversa com a família sobre a doação de órgãos⁷.

É de fundamental importância tornar claro para os familiares ou responsável legal o que é ME, pois a desconfiança pela população leiga desse diagnóstico correto limita a doação⁸.

O conceito de ME, definido pelo Conselho Federal de Medicina em 1997⁹, determina que a pessoa encontra-se morta. Essa afirmação é de extrema importância, porque somente assim pode-se eticamente retirar um órgão de uma pessoa para transplantar. No entanto, o conhecimento da população sobre este tema é pouco estudado, avaliado, discutido e divulgado, principalmente, para a população leiga.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o conhecimento sobre ME e verificar como essa noção influencia na doação de órgãos.

MÉTODO

De acordo com os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, além da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, realizou um estudo prospectivo, transversal e observacional, no qual foi aplicada uma entrevista baseada em um questionário padronizado a 136 pacientes do Centro de Saúde Escola do Marco (CSE-Marco) em Belém-PA. Antes da aplicação desse questionário, obteve-se a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por cada paciente. Esse questionário apresentava questões relativas ao conhecimento sobre ME e sua influência na doação de órgãos, além de dados sócio-demográficos.

Os critérios de inclusão foram: ser paciente cadastrado no CSE-Marco; homens e mulheres; e ser maior de 18 anos. Os critérios de exclusão foram: ser menor de idade; não estar cadastrado no CSE-Marco; ser acompanhante de paciente e não aceitar assinar o TCLE.

Foi utilizado o *software* BIOESTAT 5.0, para análise estatística quantitativa, de acordo com a natureza das variáveis. Foi aplicada análise estatística descritiva e informados os valores percentuais dos dados verificados. Além de empregar o teste de Contingência C para verificar as relações entre os dados sócio-demográficos e

o conhecimento sobre ME, adotou-se um valor de $p < 0,05$ para rejeitar a hipótese de nulidade.

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará, sob nº 40/2011.

RESULTADOS

Foram realizadas entrevistas com 136 pacientes, descritos da seguinte forma: 93 (68,4%) do sexo feminino e 43 (31,6%) do sexo masculino; idade média de $39 \pm 13,66$ anos, o valor mínimo de 18 e máximo de 81 anos; estado civil: 46,3% solteiros, 39,7% casados, 8% viúvos e 6% separados; escolaridade: 57,4% possuíam ensino médio completo, 27,9% ensino fundamental, 14% ensino superior e 0,7% eram analfabetas; religiosidade: 54,4% católicos, 40,4% evangélicos e 5,2% professavam outras religiões. Quando questionados sobre doação de órgãos, 84,6% declararam-se favoráveis, porém, 5,9% não tinham opinião formada sobre o assunto e 9,5% eram contra a doação. Em relação a doar seus órgãos após a morte, 72% eram a favor, 15,5% contra e 12,5% não possuíam opinião acerca disso. Com relação à autorização para doação de órgãos de parentes de primeiro grau, 72% afirmaram que permitiriam; 7,4% que não e 20,6% preferiram não opinar.

Referente à condição em que o paciente diagnosticado com ME se encontra, as respostas foram: 19,9% afirmaram que este se encontraria de fato morto; 48,6% acreditam que apenas o cérebro estaria morto e o paciente teria condições de viver; 28,4% creem que o paciente estaria parcialmente vivo, com condições de viver, se tratado; e 23% não sabiam o significado do termo ME. Não houve relação estatística entre o conhecimento de ME e a escolaridade do paciente ($p > 0,05$).

Outro ponto relevante no estudo mostra que 85,3% acreditam que o médico poderia se equivocar ao dar um diagnóstico de ME e o paciente ainda estar vivo. Quanto à confiança dos pacientes no diagnóstico, 26,5% não acreditam no diagnóstico de ME dado pelo médico, 55,1% confiam parcialmente e 18,4% confiam plenamente, há uma grande relação estatística ($p = 0,003$) entre o paciente acreditar na capacidade do médico de firmar o diagnóstico e a confiança no diagnóstico.

Não houve relação estatística quando comparado se a pessoa era a favor da doação de órgãos e o seu conhecimento sobre o significado de ME ($p = 0,15$) e se a pessoa confia no diagnóstico de ME ($p = 0,08$). Contudo, houve relação estatisticamente significativa entre o grau de confiança no diagnóstico de ME e aceitar doar seus órgãos ($p < 0,05$), como apresentado na tabela 1, e autorizar a doação de órgãos de parentes de primeiro grau ou sob sua responsabilidade ($p < 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 1 – Relação entre aceitar a doação de seus órgãos e a confiança no diagnóstico de morte encefálica.

	Confia plenamente no diagnóstico	%	Confia parcialmente no diagnóstico	%	Não confia no diagnóstico	%
A favor da doação de seus órgãos	23	16,91	56	41,17	20	14,7
Contra a doação de seus órgãos	2	1,47	9	6,6	10	7,35
Não soube informar	0	0	11	8,08	6	4,41
Total	25	18,38	75	55,14	36	26,47

$p = 0,0192$ (teste de Contingência C)

Tabela 2 – Relação entre aceitar a doação de órgãos de parentes de primeiro grau ou sob sua responsabilidade e a confiança no diagnóstico de morte encefálica.

	Confia plenamente no diagnóstico	%	Confia parcialmente no diagnóstico	%	Não confia no diagnóstico	%
A favor da doação de órgãos	24	17,64	52	38,23	22	16,17
Contra a doação de órgãos	0	0	5	3,6	5	3,6
Não soube informar	1	0,7	18	13,2	9	6,6
Total	25	18,38	75	55,14	36	26,47

p = 0,0295 (teste de Contingência C)

DISCUSSÃO

O presente estudo buscou verificar se um dos fatores limitantes da doação de órgãos é a falta de conhecimento dos familiares sobre ME. Para atingir esse objetivo, elegeu-se um centro de referência na atenção primária e secundária e na realização de atendimentos de média complexidade, atende pacientes das mais variadas faixas etárias e situações socioeconômicas.

Com relação aos participantes, os dados sócio-demográficos encontrados foram pertinentes à realidade do Estado, e mostrou que não houve concentração de entrevistados à um determinado grupo, como pode ser comprovado pela grande variação na idade dos pesquisados.

A quantidade de pessoas favoráveis à doação de órgãos foi elevada, semelhante ao da população estudada por Farias e col.¹⁰ que encontrou 92% de aceitação à doação de órgãos. Contudo, na presente pesquisa, a resposta do entrevistado se aceitaria doar seus órgãos após sua morte, esse valor diminui consideravelmente.

É importante a família compreender o significado do conceito de ME para entender que aquele órgão não tem mais utilidade para o paciente, mas pode salvar vidas caso seja transplantado. Além disso, o fato de o paciente estar morto reflete a não necessidade de utilização de tratamento da doença de base, exceto para o transplante de órgãos, dilema ético, caso o paciente estivesse vivo^{9,11}.

No Brasil, desde 2001, vigora o consentimento informado, ou seja, a decisão da doação de órgãos é realizada pelos parentes mais próximos do potencial doador, não pela decisão em vida do paciente, mesmo que expressa em documentos de identidade⁹.

A ME não deve apenas ser vista como uma condição para se realizar a doação de órgãos, ela também tem uma importância ética para a equipe médica, visto que evita o tratamento desnecessário, minimiza a distanásia e encurta verdadeiros velórios nas unidades de terapia intensiva¹².

Esta pesquisa mostra 19,9% da população estudada acreditava que em ME o paciente encontrava-se morto, já o restante dos entrevistados acreditavam que o paciente poderia estar vivo, mesmo parcialmente. 23% da população não sabia o significado de ME. Verificou-se que esse desconhecimento de um quesito fundamental para autorização do transplante não apresenta ligação com a escolaridade do entrevistado, é resultado da ausência de campanhas públicas explicando sobre o tema. Esse dado foi notado em pesquisa realizada por Schein e col.¹³ que os médicos intensivistas erraram o momento do paciente com ME encontrar-se morto. Revela-nos a lacuna desse conhecimento não é limitada à população leiga.

O adiamento, por parte da família, no início da abertura do

protocolo de doação de órgãos pode inviabilizar a utilização destes ou limitar a quantidade de órgãos que poderiam ser doados¹³. É consequência do não conhecimento sobre ME e falta de confiança no médico que emite o diagnóstico, pois este pode cometer um equívoco no parecer e o paciente ainda estar vivo. Esse pensamento da população precisa mudar para minimizar o adiamento da doação.

Vivencia-se um contexto no qual a presença de uma grande quantidade de informações associadas a uma realidade de erro médico faz com que o paciente tenha receio do diagnóstico, principalmente, ao se tratar sobre a morte de um parente. Essa desconfiança já fora suspeitada como uma grande causa de recusa na doação em estudo de Meneses e col.⁸.

A confiança no diagnóstico de ME aumenta as chances de uma pessoa aceitar doar seus órgãos e órgãos de algum parente. Informação que obteve significância estatística (p < 0,05), e é semelhante ao de Siminoff, Mercer e Arnold¹⁴ no qual afirma que famílias que entendem bem o conceito de ME são mais propensas a aceitar a doação de órgãos. Verificou-se a importância de aumentar a confiança da população na capacidade do médico em conduzir um paciente com ME, contudo, há uma dificuldade em crescer essa credibilidade visto que até mesmo acadêmicos de medicina não doariam seu órgãos devido a não acreditarem no sistema de saúde brasileiro¹⁵.

Ressalta-se que parte dos entrevistados, em várias perguntas, não apresentou uma opinião formada, mostraram “descaso” ou completo desconhecimento com o tema. A realização de campanhas sobre transplantes e ME, no intuito de diminuir dúvidas e combater os mitos sobre esse tema pode auxiliar na forma de aumentar significativamente o número de doações¹⁶.

CONCLUSÃO

Observou-se que 80,1% da população estudada não compreende o significado da ME e acredita que o paciente tem condições de viver mesmo firmado o diagnóstico. Há um baixo grau de confiança no processo de diagnóstico de ME e na capacidade de verificar tal estado. Essa desconfiança influencia na diminuição de chances dos familiares autorizarem a doação de órgãos. Esse parâmetro de pensamento da população revela, também, que os futuros profissionais de medicina deverão lutar para aumentar a confiabilidade nessa doação em face da incredulidade do sistema de saúde nacional. O tema abordado deve ser explorado por meio de campanhas públicas para informar e conscientizar para uma decisão mais eficaz pela população no ato de autorizar a doação de órgãos de pacientes com ME.

REFERÊNCIAS

1. Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease: past, present, and future. *Liver Transpl* 2007;13(2):190-2.
2. Taylor R, Franck LS, Gibson F, et al. A critical review of the health-related quality of life of children and adolescents after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11(1):51-60.
3. Chan HM, Cheung GM, Yip AK. Selection criteria for recipients of scarce donor livers: a public opinion survey in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2006;12(1):40-6.
4. Coelho JC, Fontan RS, Pereira JC, et al. Organ donation: opinion and knowledge of intensive care unit physicians in the city of Curitiba. *Rev Assoc Med Bras* 1994;40(1):36-8.
5. De Moraes MW, Gallani MC, Meneghin P. Beliefs that influence adolescents in organ donations. *Rev Esc Enferm USP* 2006;40(4):484-92.
6. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes 2011;17(2):7-24.
7. Marks WH, Wagner D, Pearson TC, et al. Organ donation and utilization, 1995-2004: entering the collaborative era. *Am J Transplant* 2006; 6(5):1101-10.
8. Meneses EA, Souza MFB, Baruzzi RM, et al. Análise bioética do diagnóstico de morte encefálica e da doação de órgãos em hospital público de Referência do Distrito Federal. *Rev. Bioética* 2010;18(2):397-412.
9. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.480, de 8 de agosto de 1997. Dispõe sobre a caracterização de morte encefálica. 1997. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/1997/1480_1997.htm Acessado em: 13 de Outubro de 2011.
10. Farias JG, Branco LM, Duarte PS, et al. Doação de órgãos para transplantes: Informação e opinião de moradores do interior do estado de São Paulo. *J Bras Transpl* 2007;10(3):752-5.
11. Kipper D. O problema das decisões médicas envolvendo o fim da vida e propostas para a nossa realidade. *Rev Bioética* 1999;7(1):71-82.
12. Corrêa Neto Y. Morte encefálica: cinquenta anos além do coma profundo. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2010;10(2):355-61.
13. Schein AE, Carvalho PRA, da Rocha TS, et al. Avaliação do conhecimento de intensivistas sobre morte encefálica. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008; 20(2):144-8.
14. Siminoff LA, Mercer MB, Arnold R. Families understanding of brain death. *Prog Transplant* 2003;13(3):218-24.
15. Bitencourt AGV, Neves FBCS, Durães L, et al. Avaliação do conhecimento de estudantes de medicina sobre morte encefálica. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007;19(2):144-50.
16. D'Império F. Morte encefálica, cuidados ao doador de órgãos e transplante de pulmão. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007;19(1):74-84.

Estudo histopatológico do efeito da nicotina nos testículos e epidídimos de ratos*

Histopathologic study of the effect of nicotine in testis and epididymis of rats

Vânia Maria Lima¹, Renato Lamounier Barbieri², Alexandre Dell Aquila³, Fabiola Myamora³, Ivone da Silva Duarte⁴

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

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A importância da avaliação do testículo e do epidídimo de ratos tratados com nicotina se deve ao fato desta estar relacionada com o alto índice de infertilidade em pacientes fumantes. A isso se alia o fato de nos últimos anos a qualidade do esperma humano e da sua fertilidade potencial terem diminuído significativamente. O objetivo deste estudo foi analisar histopatologicamente os possíveis efeitos da nicotina na morfologia epididimária e testicular de ratos, bem como correlacionar as alterações do tecido epididimário e testicular observada com o processo de infertilidade, sob a análise crítica da morfologia tecidual. **MÉTODO:** Ratos Wistar machos adultos divididos em grupo tratados com solução fisiológica e grupo tratado com nicotina, ambos por via subcutânea. A seguir, foram coletadas amostras do epidídimo e do testículo, as quais foram processadas histologicamente, coradas em HE, para a análise da influência da nicotina. **RESULTADOS:** A análise macroscópica do epidídimo e testículo dos ratos tratados com nicotina não apresentaram alterações. No estudo microscópico o epidídimo e o testículo apresentaram congestão e hemorragia.

CONCLUSÃO: A administração de nicotina, na dose e durante o período utilizado neste experimento, foi capaz de promover importantes alterações vasculares no epidídimo e testículo, podendo comprometer a fertilidade em ratos machos.

Descritores: Epidídimo, Nicotina, Ratos, Testículo.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The importance of evaluation of testis and epididymis of rats treated with nicotine is based on its relation to the high rate of infertility in smokers. This is concerned to the fact that in recent years the quality of human sperm and fertility potential has markedly decreased. The objective of this study is to evaluate histopathologically the possible effects of nicotine on epididymal and testicular morphology in rats. To establish a correlation from the observation of the epididymis and testicular tissue to the infertility process, under critical view of tissular morphology.

METHOD: Adult male Wistar rats were divided into groups treated with saline or nicotine subcutaneously. Next, samples were collected from the epididymis and testis, which were processed histologically and stained by HE, for the analysis of the influence of nicotine.

RESULTS: There were no evidence of changes in testis and epididymis on macroscopic observation. The microscopy showed testis and epididymis with congestion and hemorrhage.

CONCLUSION: Nicotine administration, in dose and period used in this experiment can play significant role on vascular changes in the epididymis and testis that might impair fertility in male rats.

Keywords: Epididymis, Nicotine, Rats, Testicle.

INTRODUÇÃO

A nicotina é uma das muitas substâncias absorvidas por fumantes ativos e passivos e que está evidenciada como sendo o agente farmacológico de ação aguda mais importante, o qual é tão viciante quanto tóxico à maioria dos órgãos¹.

O tabagismo pode produzir efeitos deletérios sobre o organismo, causando diferentes malefícios à saúde, sendo as alterações do aparelho respiratório as mais importantes, como por exemplo, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). É também a maior causa de incidência do câncer de pulmão, guardando relação com os índices crescentes e consumo de cigarros. Em outros órgãos, as doenças associadas ao tabaco são variadas, tanto no tabagismo ativo quanto no passivo, podendo ser citadas as neoplasias de vários ór-

1. Acadêmica (6º Ano) do Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). Fisioterapeuta pela Universidade Santa Cecília (UNISANTA), Especialista em Saúde da Mulher no Climatério da Universidade de São Paulo (USP). São Paulo, SP, Brasil

2. Biólogo, Mestrado e Doutorado em Biologia Celular e Tecidual pelo Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP); Pós-Doutorado pelo Departamento de Fisiologia e Biofísica (ICB/USP). Professor do Departamento de Ciências da Saúde e professor da disciplina de Bases Morfológicas da Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil

3. Residentes de Cirurgia Geral do Hospital Municipal Mandaqui; Médicos Graduados pela Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil

4. Coordenadora do Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE); Médica; Mestrado e Doutorado em Cirurgia Plástica Reparadora pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 03 de janeiro de 2012

Aceito para publicação em 09 de abril de 2012

Endereço para correspondência:

Vânia Maria Lima

Av. Paulista, 1745/1213

01311-200 São Paulo, SP.

Fone: (11) 9227-6696

E-mail: med_vania@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

gãos e tecidos, vasculopatias periféricas, insuficiência coronariana, impotência sexual, além da maior incidência de infecções respiratórias agudas em crianças².

Dentre essas, pode-se comprovar neste estudo as alterações circulatórias como a congestão e hemorragia no epidídimo, que pode ser explicado pelo fato da nicotina diminuir o fluxo sanguíneo por liberação de catecolaminas e norepinefrina, produzindo vasoconstrição. No fígado, a nicotina pode contribuir negativamente na redução de processos isquêmicos, persistindo a disfunção hepatocelular³, bem como a cirrose hepática⁴.

No coração e no baço, pode alterar o conteúdo noradrenálico⁵, além de provocar alterações histoquímicas, as quais também foram observadas no fígado, pulmões, estômago, rins e testículos⁶.

Por outro lado, a nicotina também pode provocar outros malefícios, diminuindo a atividade de diversas funções como a respiração, a circulação do sangue, o controle de temperatura, a digestão e as funções reprodutivas, tendo em vista o fato de a nicotina poder proporcionar infertilidade nos usuários de cigarros e afins.

No entanto, pode-se observar uma tendência a ignorar os efeitos mutagênicos decorrentes da nicotina e seus possíveis efeitos sobre a produção de células germinativas e também na maturação dos órgãos reprodutivos⁷.

A literatura disponível apresenta muitas evidências clínicas e experimentais que demonstram aumento de risco de infertilidade com associação ao hábito de fumar por acreditar que a nicotina, um componente importante da fumaça do cigarro, influencia a angiogênese e a fertilidade.

Os aparelhos reprodutores masculinos murino e humano são semelhantes morfofuncionalmente, sendo compostos por dois testículos, ductos genitais, glândulas acessórias e pênis. A função dos testículos é produzir testosterona e espermatozoides. A testosterona, sob o efeito do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), é importante para a espermatogênese, para diferenciação sexual durante o desenvolvimento embrionário e para o controle da secreção destas mesmas gonadotrofinas⁸.

Nos últimos anos, a qualidade do esperma humano e da sua fertilidade potencial vem sofrendo alterações. A infertilidade continua a ser um grande problema na sociedade. Isto pode sugerir que a qualidade do sêmen foi alterada, em parte em consequência de efeitos tóxicos ambientais⁹.

Nos testículos, segundo o estudo de Aydos e col.¹⁰, o aumento de colágeno foi provocado pela ruptura de células mioídes. A estrutura celular das células de Sertoli também foi alterada. Portanto, segundo os autores a toxicidade da nicotina nos testículos parece ser mediada pelas células mioídes peritubulares e células de Sertoli. Assim, a nicotina poderia produzir distúrbios funcionais nas células de Sertoli em condições que podem ser, por exemplo, varicocele e criptorquidia, além de causar alterações nas células mioídes que podem estar envolvidas em alteração da função das células de Sertoli e, portanto, em lesões de túbulos seminíferos.

Estudo realizado com 2.198 mulheres da Finlândia que suspenderam o uso do anticoncepcional observou que quanto mais elas retardam a gestação, mais significativo era o efeito do tabagismo, mesmo na forma moderada. O efeito do tabagismo na fertilidade pareceu depender, na maioria dos casos, da dose envolvida. Eles concluíram que o tabagismo materno afetou a fertilidade mais que o tabagismo paterno, o que significa que o aparelho reprodutor fe-

minino é mais vulnerável ao tabagismo que o sistema masculino¹¹. Achados semelhantes foram registrados por Bolumar e col.¹² em estudo multicêntrico.

O tabagismo masculino está associado à modesta redução na qualidade do sêmen, incluindo concentração de espermatozoides, motilidade, morfologia e efeito potencial na função espermática, além das alterações nos níveis hormonais. Apesar de estudos não terem mostrado uma redução na fertilidade masculina associada ao tabagismo paterno, recomenda-se aos indivíduos que apresentam sêmen de qualidade marginal e história de infertilidade, que deixem de fumar, pois alguns estudos mostram melhora da qualidade do sêmen com a interrupção do tabagismo¹³.

Diferentes pesquisadores têm demonstrado, tanto em estudos experimentais como clínicos, os efeitos prejudiciais da nicotina sobre o sistema genital masculino^{14,15}. Evidências epidemiológicas caracterizaram que fumantes crônicos apresentam taxa elevada no desenvolvimento de impotência sexual, devido a lesões no endotélio vascular e no sistema nervoso periférico, além de decréscimo no número de espermatozoides¹⁶⁻¹⁸.

Estudos experimentais com administração de nicotina em cachorros, coelhos, cobaias, ratos e camundongos mostraram atrofia testicular com degradação celular¹⁷⁻¹⁹.

Estudo com ratos adultos frente à administração de nicotina revelou acentuada diminuição no peso dos epidídimos, vasos deferentes e atrofia celular em ambos os órgãos²⁰. Após a injeção de doses gradativas de nicotina em camundongos observaram redução nos pesos dos testículos e acúmulo de gotas lipídicas nas células desse órgão. Nas glândulas sexuais acessórias desses animais, os autores verificaram acentuado decréscimo no peso fresco, sendo esse atribuído à escassez aguda de andrógenos²¹.

Entretanto, a exposição à nicotina reduz não apenas o peso do testículo, mas do número de espermatozoides e espermátides. Isso ocorre provavelmente devido à falta de gonadotrofinas hipofisárias, o que é fundamental para iniciar e concluir a espermatogênese e esteroidogênese no testículo. A nicotina é um depressor do sistema nervoso central, podendo inibir o estímulo neural essencial para a liberação das gonadotrofinas²¹.

A hipótese do estudo em questão é que a nicotina provoque necrose, e desencadeie no testículo e no epidídimo prejuízos no importante papel da espermatogênese e da maturação espermática.

O objetivo deste estudo foi investigar por meio de técnicas histológicas, os efeitos deletérios da nicotina nos testículos e nos epidídimos de ratos expostos a nicotina por via subcutânea, aprofundando o conhecimento de seus possíveis efeitos nocivos; assim, fundamentar novas condutas que possam ser extrapoladas para a espécie humana. Procurou-se correlacionar as alterações do tecido epididimário e testicular observadas com o processo de infertilidade, sob a análise crítica da morfologia celular. Desta forma, este estudo visa conhecer melhor a ação da nicotina nos tecidos epididimário e testicular, para que os seus efeitos deletérios, se existentes, possam ser diminuídos.

MÉTODOS

Estudo prospectivo, realizado no período de 2008 a 2010, estando de acordo com os Princípios éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de experimentação em Animal (COBEA).

Foram utilizados 36 ratos Wistar (*Norvegicus albinus*), machos adultos, da mesma linhagem, com peso médio de 300 g e seis meses de idade.

Os ratos foram submetidos à marcação por meio de caneta de coloração vermelha; onde foi determinado rato 01 sem marca; rato 02 uma marca; rato 03 duas marcas estes eram da caixa 01; seguindo o mesmo procedimento para os demais ratos e caixas (Figuras 1 a 3). Os animais foram mantidos no Biotério do Departamento de Ciências da Saúde da UNINOVE (Figura 4), em foto período de 12h



Figura 1 – Rato sem marca.



Figura 2 – Rato com uma marca.

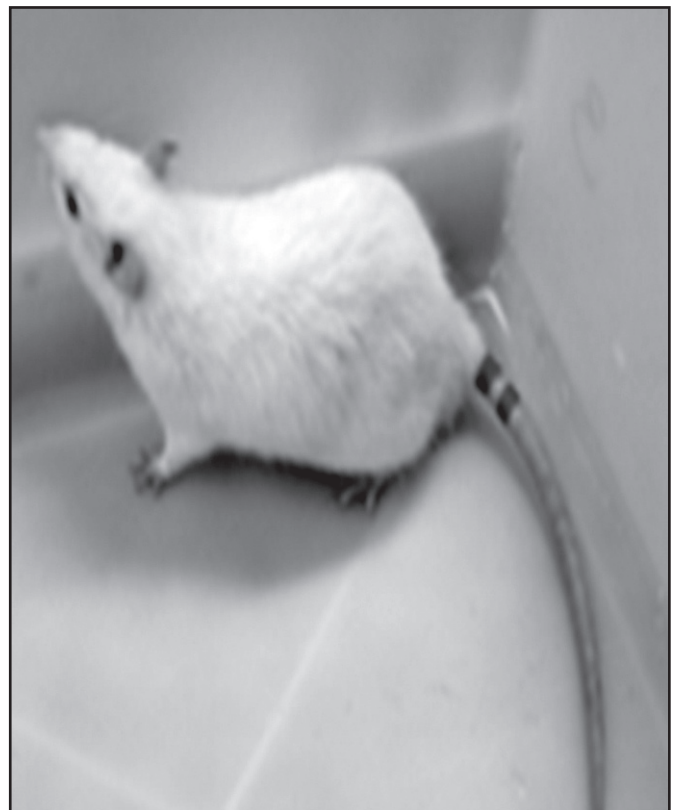


Figura 3 – Rato com duas marcas.



Figura 4 – Ratos mantidos em caixas.

e temperatura constante de 17° C, selecionados aleatoriamente por sorteio em dois grupos, Grupos I e II com 18 animais cada.

No grupo I, os animais foram tratados com nicotina (Figura 5) [Nicotina Sulfato L-1 Metil-2 (3-Piridil)-Pirrolidina Sulfato; grau II; PM 422-6; SIGMA] pura, diluída em solução fisiológica na concentração de 2,5 mg/mL e na dose de 2,0 mL/kg/dia administrada por via subcutânea (SC) na região abdominal uma vez ao dia por 17 dias. Os animais do grupo II receberam solução fisiológica, sendo considerado grupo controle.

Durante o experimento, os animais foram mantidos em caixas de polietileno, recebendo ração comercial Purina Labina® e água *ad libitum*.

Processamento histológico

Para a coleta das amostras, os animais foram submetidos à eutanásia pela exposição em câmara de gás carbônico (CO₂) por um minuto, suficiente para o sacrifício por parada respiratória; a parada cardíaca ocorria logo em seguida. Após sucederem-se as etapas pertinentes à obtenção das amostras, com abertura por incisão da parede abdominal-pélvica (Figura 6) excisão dos testículos e epidídimos dos animais

e subsequente fixação em solução de formol a 10% *overnight* e em seguida; imersos em solução de etanol a 10%. A seguir, procedeu-se às etapas relacionadas ao processamento com desidratação e inclusão em parafina, coloração pela técnica hematoxilina-eosina (HE), para evidenciar os componentes teciduais e exame em microscópio de luz (Nikon Eclipse E 200). As lâminas foram analisadas e documentadas fotograficamente. Com estes procedimentos, por meio da análise da morfologia dos órgãos coletados, foi possível evidenciar qualquer tipo de influência que ocorreram nos testículos e epidídimos pelo tratamento com a nicotina nos ratos submetidos ao experimento. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Nove de Julho (UNINOVE), processo nº 000472/2007.

RESULTADOS

O epidídimo e o testículo não apresentaram alterações macroscópicas significativas na coloração e no tamanho, nos animais tratados.

Análise histopatológica

Epidídimo: todos os animais tratados com nicotina apresentaram alteração circulatória de intensidade variada (Figuras 7 a 11).

O grupo de ratos submetidos ao tratamento de nicotina, o tecido epididimário apresentou discreta congestão, com exceção de dois animais que também apresentaram focalmente discreta hemorragia.

Testículo: os ratos submetidos ao tratamento de nicotina e solução fisiológica apresentaram alteração circulatória (Figuras 12 e 13), tanto em periferia quanto no parênquima testicular. Pode-se observar também maturação normal células de Leydig normais com ausência de hiperplasia ou hipertrofia, camada basal normal e espermato gênese preservada.



Figura 5 – Rato Wistar (Norvegicus albinus), recebendo nicotina por via subcutânea.

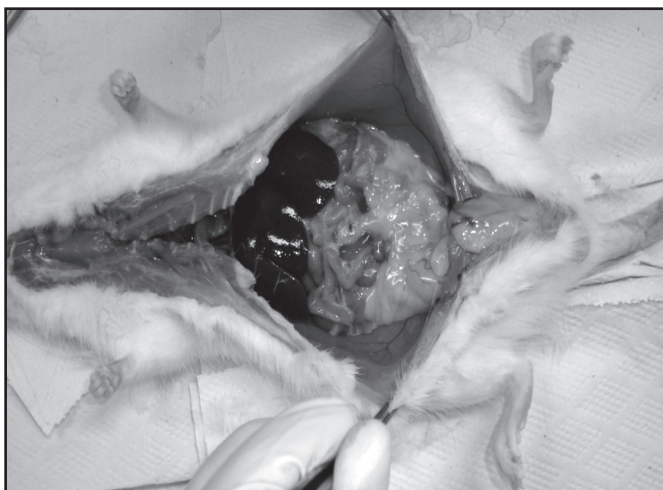


Figura 6 – Incisão da parede abdominal do rato.

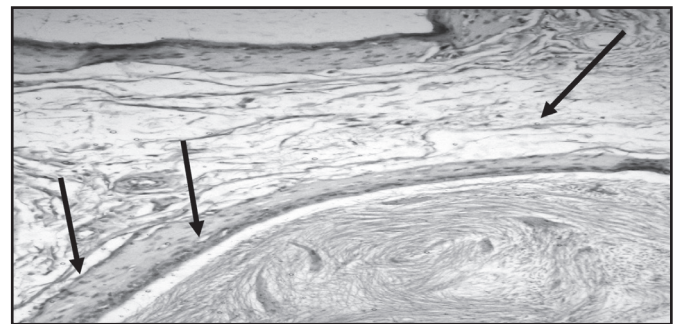
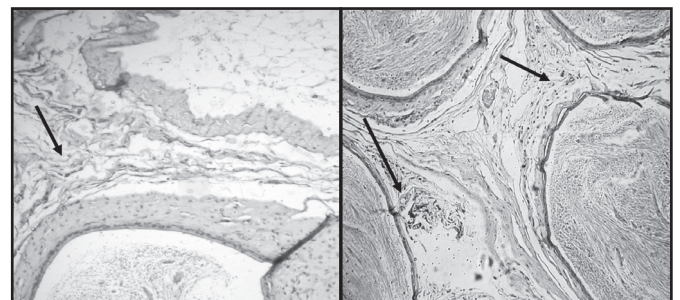


Figura 7 – Epidídimo do Grupo tratado com nicotina. Observar nas setas alteração da trama vascular. Aumento de 40X. HE.



Figuras 8 e 9 - Epidídimo do grupo tratado com nicotina. Observar nas setas intensa alteração da trama vascular. Aumento de 40X. HE.

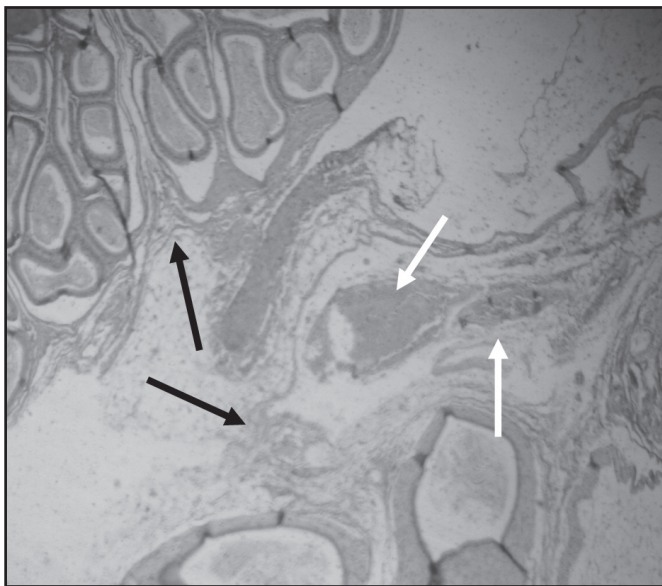


Figura 10 – Epidídimo do grupo tratado com nicotina. Observar nas setas pretas alteração da trama vascular, setas brancas, congestão. HE.

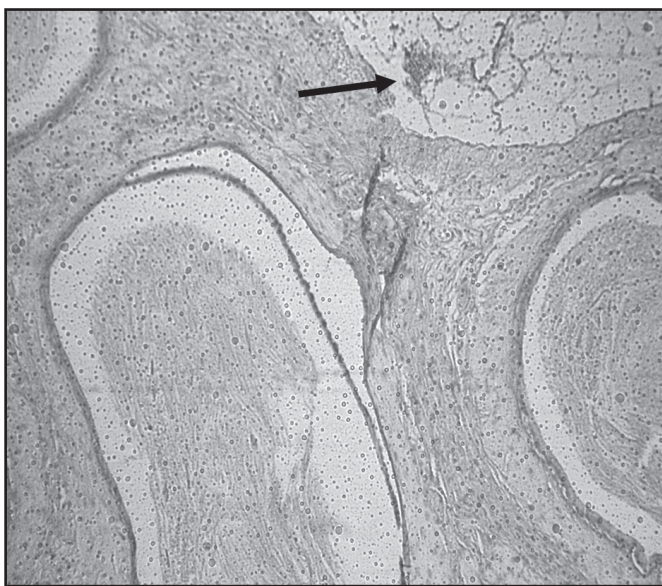
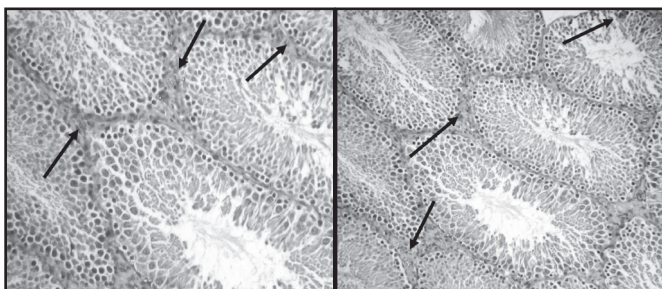


Figura 11 – Epidídimo do grupo tratado com nicotina. Observar na seta a hemorragia. Ambas aumento de 40X. HE.



Figuras 12 e 13 – Testículo do grupo tratado com nicotina. Observam-se nas setas áreas hemorrágicas em regiões parenquimatosas e periféricas. Ambas aumento de 40X. HE.

DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou subsídios pela importância da incidência da alta prática de tabagismo entre a população. A importância da avaliação do testículo e do epidídimo de ratos tratados com nicotina se deve ao fato desta estar relacionada com o alto índice de infertilidade em pacientes fumantes. A isso se alia o fato de nos últimos anos a qualidade do esperma humano e da sua fertilidade potencial terem sofrido alterações. Assim, a infertilidade se destaca como um grande problema para a sociedade, por existirem importantes indícios sugestivos da alteração da qualidade do sêmen, em parte em consequência da ecotoxicidade ambiental. Dessa forma, esta pesquisa poderá trazer importantes subsídios que venham a contribuir para as diferentes pesquisas que tenham por objetivo a descoberta de drogas que possam diminuir seus efeitos deletérios fundamentando novas condutas que poderão ser extrapoladas para a espécie humana.

Em relação ao peso corporal, nossos dados foram diferentes dos resultados obtidos no estudo de Favaro²² no qual todos os grupos em seu experimento obtiveram ganho de peso corporal ao final do tratamento, o qual foi maior no grupo de nicotina. No presente estudo e no desenvolvido por Mahanem e col.²³, os ratos perderam peso no grupo tratado com nicotina, fato que pode ser atribuído ao processo da manipulação e das injeções diárias. Entretanto, nos animais tratados com nicotina, a perda de peso é um fato que também ocorre em humanos²⁴.

Assim, no presente estudo foi possível evidenciar a ação da nicotina no processo de restauração da estrutura tecidual normal com a dose e o tempo de administração aplicada, com a possibilidade de padronizar esses dados para experimentos futuros, dentro dessa mesma linha de pesquisa.

Outros estudos mostram o efeito da nicotina nos testículos e epidídimos de ratos como Londonkar e col.²⁰ em estudo prospectivo avaliou ratos machos (0,4 mg de nicotina/100 g de peso corpóreo, por via oral ou intraperitoneal por 30 dias, e observaram que a nicotina causou uma redução no peso do epidídimo e canal deferente, e conseqüentemente diminuindo a contagem de espermatozoides do epidídimo. Guven e col.²⁵ em estudo prospectivo, avaliaram 20 ratos machos, sendo que 10 foram expostos a fumaça contendo nicotina. A exposição deu-se por 2h durante 60 dias e os demais ratos foram expostos ao ar ambiente e classificados como grupo controle. Degeneração das células espermatogênicas. A lâmina basal do túbulo seminífero contorcido foi engrossado e muito irregular. A inalação da fumaça de cigarro danificou o epitélio seminífero. Eles concluíram que os espermátocitos primários, bem como células de Sertoli parecem ser alvos para o fumo. A inalação de fumaça de cigarro pode causar lesões específicas no desenvolvimento do espermatozóide, e pode ser direta ou indiretamente tóxicas para a espermatogênese. Aydos e col.¹⁰ também em estudo prospectivo, com 40 ratos, sendo 20 submetidos à nicotina, com peso em média de 200 a 250 g, receberam 0,4 mg de nicotina por 100 g de peso durante 3 meses; observaram degeneração entre as células de Sertoli e das células germinativas, além disso, as espermátides foram retidas, assim como gotículas lipídicas foram acumuladas no citoplasma. Os acrossomas foram anormalmente configurados. Verificaram alterações estruturais sobre as células germinais, peritubular e cé-

lulas de Sertoli. Assim como Mahanem e col.²³ em estudo prospectivo com 24 ratos machos divididos em 4 grupos de 6 ratos, com média de 250-350 g, receberam 0,5 mL (5 mg/kg por peso corpóreo) durante 60 dias. Observaram diminuição na contagem de espermatozoides do epidídimo, no grau de motilidade e no peso corporal. A degeneração das células testiculares e perda maciça de espermátides e espermátocitos destrutivos. Favaro²² em estudo prospectivo com 40 ratos machos, com 10 recebendo nicotina em tona de 0,125 mg de nicotina por 100 g de peso durante 90 dias, observaram ganho de peso corporal em todos no final do tratamento, sendo maior ganho ponderal nos tratados com nicotina. Em longo prazo o álcool e a nicotina, levou a atrofia de órgãos sexuais como os testículos e próstata, porém, no grupo que recebeu apenas nicotina as alterações foram menos drásticas. O álcool e a nicotina em associação aumenta a possibilidade do distúrbio estrutural durante o período reprodutivo de ratos, causando diminuição da fertilidade masculina. Por outro lado, no presente estudo os ratos submetidos ao tratamento com solução fisiológica mantiveram-se normais em relação à arquitetura com pequenas áreas de congestão. Entretanto, Lagunov col.²⁶ expuseram filhotes de ratos a 1 mg/kg de nicotina e observaram retenção das espermátides e hipospermia nos epidídimos. Porém, a nicotina não apresentou efeito na morfologia dos testículos bem como do epidídimo assim, como neste estudo.

Neste estudo os cortes histológicos de fragmentos de tecido epididimário e testicular de todos os ratos submetidos ao experimento foram corados por HE apresentando a arquitetura preservada; a qual é constituída por epitélio colunar ciliado, composta de células basais arredondadas e células colunares. Observou-se a superfície de das células colunares cobertas por longas e ramificadas microvilosidades de formas irregulares, os estereocílios. O epidídimo, assim como o testículo é sustentado por tecido conjuntivo e musculatura lisa. Os epidídimos apresentaram alteração circulatória, caracterizado pelo acúmulo de hemácias dentro dos vasos, em processo denominado congestão, ocorrendo em tecido periférico. Foi observada também alteração de toda trama vascular, o que ratifica ainda mais os efeitos da nicotina em relação ao fluxo sanguíneo. Pode-se dizer que a congestão nesses casos poderia estar relacionada ao processo de ablação do órgão e não a efeitos deletérios da solução fisiológica.

Mahanem e col.²³, em seu estudo observaram diminuição: no número de espermatozoides do epidídimo e no grau de motilidade. No presente estudo, a contagem do número de espermatozoides não foi feita, por não fazer parte dos objetivos, além de não ser possível confirmar esse ocorrido por ter realizado fixação com formol, o que dificulta a coloração com outras técnicas, prejudicando a sua análise morfológica.

Londonkar e col.²⁰, em seu estudo pesquisando os efeitos da nicotina no epidídimo, observaram redução no peso do epidídimo e no canal deferente. Além disso, ratificou que a nicotina diminuiu a contagem de espermatozoides no epidídimo.

Oyeyipo e col.²⁷, por sua vez verificaram os efeitos da nicotina com dose de 0,5 mg/kg (dose baixa) e 1,0 mg/kg (dose alta) administradas via oral em 40 ratos machos adultos durante 30 dias de tratamento, o grupo controle receberam 0,2 mL de solução fisiológica/kg. Houve diminuição significativa ($p < 0,05$) em relação ao peso do testículo e epidídimo de ratos para os dois trata-

mentos enquanto que a diminuição no peso da vesícula seminal para ambos os grupos de tratamento não foi significativa. A seção histológica revelou degeneração testicular e desorganização na citoarquitetura, como as mudanças observadas foram pronunciadas no grupo da dose elevada do que o grupo da dose mais baixa. Nenhuma lesão foi observada no epidídimo dos ratos.

No presente estudo os testículos dos ratos submetidos pelo tratamento de nicotina apresentaram alteração circulatória, congestão tanto em periferia quanto no parênquima testicular, o que reforça a hipótese da congestão está relacionado com efeitos deletérios da nicotina. A nicotina em longo prazo pode levar a atrofia de órgãos sexuais e próstata, porém para Favaro²², essas alterações não ficaram tão evidentes²².

Por outro lado, ao comparar as alterações causadas pela nicotina nos testículos, ele constatou degeneração das células testiculares e perda maciça de espermatozoides e destruição dos espermátocitos, levando com isso alteração acentuada nos espermatozoides²³. Os espermátocitos primários, bem como as células de Sertoli parecem ser alvos para o fumo²⁵. No estudo de Aydos e col.¹⁰ os mesmos constataram que a nicotina conduz à degeneração das células de Sertoli.

A inalação de cigarro pode causar lesões específicas no desenvolvimento do espermatozoide, e pode ser direta ou indiretamente tóxicas para a espermatogênese. Nesse estudo, foi observada degeneração das células espermatogênicas, e lâmina basal do túbulo seminífero contorcido engrossado e muito irregular²⁵.

Pode-se dizer que tais achados obtidos não apenas nesses estudos, mas ainda aliados aos resultados por nós obtidos, podem confirmar os efeitos deletérios que a nicotina provoca em relação à capacidade fértil masculina, podendo implicar em gasto na Saúde Pública para a pesquisa e o tratamento de fertilidade do casal.

CONCLUSÃO

A nicotina, na dose e durante o período utilizado neste experimento, foi capaz de promover importantes alterações vasculares no epidídimo e testículo, podendo comprometer a fertilidade em ratos machos.

REFERÊNCIAS

- Bal Krishnan A, Vernon VP. Effect of hesperidin on matrix metalloproteinases and antioxidant status during nicotine-induced toxicity. *Toxicology* 2007;238(2-3):90-8.
- Hijar MA, Costa e Silva VL. Epidemiologia do tabagismo no Brasil. *J Bras Med* 1991;60(1-2):50-71.
- Crockett ET, Calligan JJ, Uhal BD, et al. Protection of early phase hepatic ischemia-reperfusion injury by cholinergic agonists. *BMC Clin Pathol* 2006;6(3):1-13.
- Ogata S. Studies on cirrhosis of the liver following intraportal injection of toxic substances. *J Med Res* 1919;40(1):103-22.
- Sharman DF, Vanov S, Vogt M, et al. Noradrenaline content in the heart and spleen of the mouse under normal conditions and after administration of some drugs. *Brit J Pharmacol* 1962;19(3):527-33.
- Erat M, Ciftei M, Gumustekin K, et al. Effects of nicotine and vitamin E on glutathione reductase activity in some rat tissues in vivo and in vitro. *Eur J Pharmacol* 2007;554(2-3):92-7.
- Yamamoto Y, Isoyama E, Sofikitis S, et al. Effect of smoking on testicular function and fertilizing potential in rats. *Urol Res*

- 1998;26(1):45-8.
8. Junqueira LCU, Carneiro J. Aparelho reprodutor masculino. In: Junqueira LCU, Carneiro J, (editores). *Histologia básica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 415-31.
 9. Arabi M, Shareghi B. Anti-fertility effect of nicotine. *Natl J Androl* 2005;11(5):323-30.
 10. Aydos K, Guven, MC, Can B, et al. Nicotine toxicity to the ultra-structure of the testis in rats. *BJU Int* 2001;88(6):622-6.
 11. Suonio S, Saarikpksi S, Kauhanen O, et al. Smoking does affect fecundity. *Eur J Obstetr & Gyn Reprod Biol* 1990;34(1-2):89-95.
 12. Bolumar F, Olsen J, Boldsen J, et al. Smoking reduces fecundity: A European multicenter study on infertility and subfecundity. *Am J Epidemiol* 1996;143(6):578-87.
 13. Vine MF. Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl* 1996;19(6):323-7.
 14. Sterling TD, Kobayashi D. A critical review of reports on the effect of smoking on sex and fertility. *J Sex Res* 1975;11(3):201-17.
 15. Vogt HJ, Obe G, Heller WD, et al. Spermatogenesis in smokers and non-smokers. An andrological and genetic study. In: Obe G, (editor). *Mutations in man*. Berlin: Springer; 1984. p. 247-91.
 16. Weisberg E. Smoking and reproductive health. *Clin Reprod Fertil* 1985;3(3):175-86.
 17. Mannino DM, Klevens RM, Flanders WD, et al. Cigarette smoking: an independent risk factor for importance? *Am J Epidemiol* 1994;140(11):1003-8.
 18. Xie W, Wong IC, Tsao SW, et al. Correlation of increased apoptosis and proliferation with development of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) in ventral prostate of the Noble rat. *J Exp Med* 2000;44(1):31-9.
 19. Klaiber EL, Broverman DM, Dalen JE, et al. Serum estradiol levels in male cigarette smokers. *Am J Med* 1984;77(5):858-62.
 20. Londonkar RL, Srinivasreddy P, Somanathreddy P, et al. Nicotine induced inhibition of the activities of accessory reproductive ducts in male rats. *J Ethnopharmacol* 1998;60(3):215-21.
 21. Reddy S, Londonkar R, Ravindra, RS, et al. Testicular changes due to graded doses of nicotine in albino mice. *Indian J Physiol Pharmacol* 1998;42(2):276-80.
 22. Favaro WJ. Reatividade hormonal e ultra-estrutura do lobo ventral da próstata de ratos (*Rattus Norvegicus*) submetidos ao uso crônico simultâneo de etanol e nicotina. Tese de Mestrado em Biologia Celular e Estrutural da Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia. 2006. p. 82.
 23. Mahanem MN, Nor-Asmaniza AB, Phang HT, et al. Effects of nicotine and co-administration of nicotine and vitamin E on testis and sperm quality of adult rats. *Malays Appl Biol* 2006;35(2):47-52.
 24. Rondina RC, Gorayeb R, Botelho C. Características psicológicas associadas ao comportamento de fumar tabaco. *J Bras Pneumol* 2007;33(5):592-601.
 25. Guven MC, Can B, Ergün A, et al. Ultrastructural Effects of Cigarette Smoke on Rat Testis. *Eur Urol* 1999;36(6):645-9.
 26. Lagunov A, Anzar M, Sadeu JC et al. Effect of in utero and lactational nicotine exposure on the male reproductive tract in periparturient and adult rats. *Reprod Toxicol* 2011;31(4):418-23.
 27. Oyeyipo IP, Raji Y, Emikpe BO et al. Effects of oral administration of nicotine on organ weight, serum testosterone level and testicular histology in adult male rats. *Niger J Physiol Sci* 2010;25(1):81-6.

Anafilaxia: reconhecimento e abordagem. Uma revisão para o clínico*

Anaphylaxis: recognition and management. A review for the general practitioner

Fernando Sabia Tallo¹, Sérgio Graff², Leticia Sandre Vendrame³, Renato Delascio Lopes⁴, Antonio Carlos Lopes⁵

*Recebido da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Estudos recentes revelam o crescimento da incidência e prevalência da anafilaxia. Trata-se de afecção clínica potencialmente fatal e própria de ambientes de urgência e emergência, por isso sua importância para o clínico. Esse artigo objetivou revisar o assunto e apresentar os recentes conhecimentos para diagnóstico e abordagem terapêutica da anafilaxia.

CONTEÚDO: As diretrizes da Organização Mundial de Alergia (WAO) para avaliação e abordagem da anafilaxia publicada em 2011 forneceu uma perspectiva global no que se refere aos fatores de risco, fatores desencadeantes, diagnóstico clínico, profilaxia e tratamento da anafilaxia. A importância do conhecimento pelo clínico para reconhecimento precoce e de aspectos particulares do tratamento e orientação do paciente que sofre episódio anafilático com encorajamento para utilização de protocolos.

CONCLUSÃO: Na anafilaxia o reconhecimento precoce e o uso de protocolos de tratamento na sala de emergência são fundamentais para a boa evolução do paciente. O uso de epinefrina permanece como a base do tratamento. A fisiopatologia segue sem reconhecimento pleno. São necessários mais estudos prospectivos em humanos para melhora das evidências na abordagem.

Descritores: Anafilaxia, Epinefrina, Medicina de emergência.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Recent studies show increases in incidence and prevalence of anaphylaxis. It is potentially fatal clinical condition itself and of the urgent and emergency environments, so its importance for the clinician. This article aims to review the matter and submit to the recent clinical knowledge to diagnosis and therapeutic management of anaphylaxis.

CONTENTS: The World Allergy Organization (WAO) Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis published in early 2011 provide a global perspective on patient risk factors, triggers, clinical diagnosis, treatment, and prevention of anaphylaxis. The relevance of knowledge by the physician for early recognition and treatment of specific aspects and orientation of the patient who had anaphylaxis with encouragement for the use of protocols.

CONCLUSION: Early recognition of anaphylaxis and the use of treatment protocols in the emergency room are fundamental to good patient outcomes. The use of epinephrine remains the mainstay of treatment. The pathophysiology follows without full recognition. Further prospective studies are needed in humans to improve the evidence approach.

Keywords: Anaphylaxis, Emergency medicine, Epinephrine.

INTRODUÇÃO

A anafilaxia é um desafio em termos de diagnóstico e tratamento. O choque anafilático tem seu modelo experimental muito menos explorado que outros tipos de choque e seus mecanismos ainda estão sobre investigação. Diversos conceitos têm sido publicados baseados em estudos epidemiológicos retrospectivos e há uma carência em ensaios clínicos aleatórios no assunto. A Organização Mundial de Alergia (WAO) desenvolveu em 2011¹ as diretrizes para a abordagem e tratamento da anafilaxia. Aspectos como identificação de pacientes vulneráveis, fatores de risco para anafilaxia grave ou fatal, cofatores de amplificação dos sintomas, mecanismos que incitam o início da crise, pronto diagnóstico clínico, bases do início do tratamento e profilaxia de recorrências foram contribuições fundamentais da diretriz. A incidência da anafilaxia vem aumentando nos países desenvolvidos e em desenvolvimento representando aumentos significativos nos custos do sistema de saúde².

O objetivo deste estudo foi resumir para o clínico aspectos atuais baseados nas evidências disponíveis e nas recentes diretrizes.

1. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM); Presidente da Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência (ABRAMURGEM). São Paulo, SP, Brasil

2. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP, Brasil

3. Médica Coordenadora da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP, Brasil

4. Professor Adjunto da Divisão de Cardiologia da *Duke University*. Durhan. EUA

5. Professor Livre Docente e Titular da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP); Diretor da UNIFESP-EPM. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 08 de fevereiro de 2012

Aceito para publicação 10 de julho de 2012

Endereço para correspondência:

Dr. Fernando Sabia Tallo

Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM.

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

04024-002 São Paulo, SP.

E-mail: talllo@ig.com.br

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da anafilaxia deve ser subestimada. Presume-se que vários casos não são diagnosticados ou relatados fugindo as estimativas. Alguns estudos mostram incidência³ de 4-50 casos por 100.000 pessoas ano e uma prevalência de 0,05% a 2%^{4,5}. A incidência aumentou na última década e os pacientes mais envolvidos são jovens⁶. A anafilaxia nos procedimentos anestésicos varia entre 1 e 10.000, 1 e 20.000⁷ e a incidência com bloqueadores neuromusculares 1/6500 procedimentos. Anafilaxias associadas ao látex parecem mais comuns em crianças com várias cirurgias e espinha bífida. Um estudo envolvendo 133.591 crianças mostrou incidência de anafilaxia entre crianças 4,8/10.000 crianças ano⁸. Entre as crianças o principal fator alérgico são alimentos (amendoim, leite, nozes)⁹, entre os adultos¹⁰ o principal responsável são os fármacos (anti-inflamatórios e antibióticos) seguidos por alimentos e envenenamentos com grande variação entre os estudos e a geografia. Há poucos estudos sobre anafilaxia nas unidades de urgência e emergência ou no pré-hospitalar, a maioria são estudos retrospectivos^{11,12}. De todos os casos de reação alérgica a anafilaxia representou 1% dos casos de cada 4/1000 admissões por ano¹³. A mortalidade da anafilaxia é estimada em menos que 2% dos casos são responsáveis por cerca de 1000 mortes por ano nos EUA e metade dos casos tem relação com penicilina. Mulheres jovens são especialmente afetadas por alimentos e homens idosos por picadas de insetos¹⁴.

DEFINIÇÕES

A definição de anafilaxia é uma reação alérgica grave de início súbito e potencialmente fatal¹⁵. O choque anafilático corresponde a manifestação mais grave da anafilaxia¹⁶. O termo reação anafilatoide é uma reação de hipersensibilidade não mediada por IgE. Anafilaxia refere-se a ambos os mecanismos fisiopatológicos relacionados, e não relacionados a mediação com IgE sem possibilidade de distinção clinicamente.

FATORES DE RISCO

Os pacientes mais vulneráveis na clínica médica são as crianças, gestantes, adolescentes e idosos. Os fatores de risco parecem ter distribuição uniforme no mundo¹⁷. Em estudos prospectivos a asma grave possui íntima relação com quadros anafiláticos, episódios de anafilaxia alimentar com histórico de asma mostraram-se preditiva para dispnéia e parada cardíaca. Já em pacientes com anafilaxia a picadas de insetos os fatores de risco ligados a aumento da gravidade são: idade, doença cardiovascular pré-existente, distúrbios dos mastócitos (mastocitose está relacionada¹⁸ com anafilaxia fatal), tratamento concomitante com betabloqueadores ou inibidores de enzima de conversão da angiotensina, níveis séricos elevados de triptase, reação alérgica grave anterior, tipo de picada de inseto (abelhas conferem mais risco). Alguns outros fatores (cofatores) parecem ser responsáveis por uma espécie de “amplificação” da anafilaxia: febre, exercício, estado pré-menstrual, infecção aguda da via aérea superior, álcool e estresse.

FATORES DESENCADEANTES

Os alimentos são os principais fatores desencadeantes em adolescentes e crianças. Em crianças sensibilização a um ou mais alimen-

tos são comuns e eventualmente sem sintomas, em um estudo com crianças de um ano observou-se sensibilização de 10% da amostra com ovos não cozidos, amendoim e gergelim. O mesmo antígeno pode provocar diferentes sintomatologias, dependendo da reação entre o componente do antígeno e o IgE. A ordem *hymenoptera* (vespas, abelhas) vem sendo implicadas com a anafilaxia associada à picada de insetos na América do Norte e Europa. Em relação à anestesia um estudo¹⁹ com 2516 encontrou que 72% dos pacientes tiveram alguma reação com IgE. Em adultos bloqueadores neuromusculares (58%), látex (20%), antibióticos (13%). Um recente estudo da chamada imunoterapia subcutânea (ISCT), revelou que 4% de 28.000 injeções evoluíram com reações sistêmicas²⁰. Ainda não há entendimento sobre a fisiopatologia das reações anafiláticas mediadas por IgG, alguns marcadores vêm sendo utilizados na tentativa de diferenciá-los das reações com IgE²¹.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA ANAFILAXIA

Foram propostos critérios clínicos no intuito de reconhecimento precoce da anafilaxia baseados em consenso e validados por estudo retrospectivo²² realizado nas unidades de emergência, sensibilidade [96,7%, 95% (IC) 88,8–99,9] especificidade (82,4%, 95% IC 75,5–87,6). A anafilaxia é altamente provável se um desses critérios estiver presente: a) início agudo (minutos a poucas horas) com envolvimento de pele, mucosas ou ambos e, no mínimo, um dos seguintes: comprometimento respiratório, hipotensão ou sintomas associados com disfunção orgânica. b) início de dois ou mais dos seguintes sintomas depois do contato com provável alérgeno: envolvimento de pele ou mucosas, comprometimento respiratório, hipotensão ou sintomas associados, sintomas gastrintestinais persistentes. c) diminuição de pressão arterial depois de contato com alérgeno conhecido para o paciente: crianças (pressão sistólica < 70 mmHg de 1 mês até um ano, 70 mmHg +2 x idade de 1 a 10 anos de idade e menor que 90 mmHg para os demais), adultos ou pressão sistólica menor que 90 mmHg ou variação > 30% da sua pressão basal.

Essa classificação é fácil para o clínico e engloba vários órgãos e sistemas que podem estar implicados. Sintomas de pele e mucosas (prurido, rubor, edema da língua, lábios) são os mais presentes em adultos e crianças, depois os respiratórios (dispnéia, congestão, broncoespasmo, estridor, hipoxemia) responsáveis por 45% a 60% das mortes²³.

O clínico deve lembrar que a anafilaxia e seu tratamento também podem ser relacionados com sintomas cardiológicos como arritmias e síndrome coronária aguda com mastócitos identificados em vasos coronários e possivelmente relacionados com liberação de mediadores e espasmos coronários. O aparecimento da bradicardia habitualmente se relaciona com a hipovolemia²⁴.

Outro ponto importante para o clínico é identificar os sintomas na medicina intensiva ou em ambientes de centro cirúrgico ou mesmo com pacientes em intubação orotraqueal, em que os primeiros sinais podem ser hipotensão ou diminuição inexplicável de saturação de oxigênio. O padrão do choque anafilático foi descrito como distributivo em estudo experimental em ratos²⁵. O choque anafilático inicia-se com um padrão hiperdinâmico com taquicardia e diminuição da resistência vascular periférica devido à liberação dos mediadores inflamatórios. Na fase seguinte o

extravasamento de plasma e aumento da permeabilidade capilar provoca um padrão hipocinético e hipovolêmico. O desequilíbrio entre o transporte de oxigênio e o consumo que é comum em todos os tipos de choque parece muito acentuado no anafilático o que talvez possa explicar a precocidade dos sintomas e da disfunção orgânica. Devida a grande variação na clínica de apresentação da anafilaxia muitos são os possíveis diagnósticos diferenciais (Quadro 1).

Quadro 1 – Diagnósticos diferenciais de anafilaxia que devem ser lembrados na clínica médica.

Urticária	Asma
Angioedema	Inalação de corpo estranho
Asma	Síndrome respiratória aguda
Epiglotite	Acidente vascular encefálico
Síndrome carcinoide	Síncope
Reações transfusionais	Hiperventilação com ataque de pânico
Reações à vancomicina	Leucemias de mastócitos
Arritmias	Mastocitose sistêmica
Síndrome coronariana aguda	Choques (cardiogênico, hipovolêmico)

ABORDAGEM DA ANAFILAXIA

A abordagem dos quadros anafiláticos deve ser dominada pelo médico que trabalha nas unidades de emergência. A evolução fatal pode levar desde 5 minutos a partir do contato com um fármaco, 10 a 15 minutos depois da picada de um inseto e até 35 minutos depois do contato alimentar. Essa veloz evolução exige do emergencista um grande conhecimento das diretrizes de tratamento. A utilização de protocolos aumentou o uso de epinefrina, diminuiu o uso isolado de corticoides e aumentou o nível de informação para o paciente no momento da alta²⁶. Apesar das recomendações não há ensaios clínicos controlados, aleatórios no tratamento sobre o uso de epinefrina, corticoides e anti-histamínicos. As recomendações são baseadas na opinião de especialistas (nível C). A tradicional abordagem inicial que leva em consideração aspectos da via aérea e circulatória deve ser seguida à administração imediata de epinefrina por via muscular. Há um consenso que a epinefrina deve ser administrada o quanto antes, mesmo em ambiente extra-hospitalar²⁷. A via muscular tem sido considerada mais efetiva que a via subcutânea na região médio anterolateral da coxa com uma agulha adaptada à anatomia do paciente para assegurar injeção por via muscular. As doses recomendadas são de 0,5 mg por via muscular em adultos e crianças com mais de 12 anos, 0,3 mg de 6 a 12 anos de idade e 0,15 mg abaixo dos 6 anos (ou 0,01 mg/kg de uma solução de 1/1000 com o máximo descrito para as idades), a injeção pode ser repetida, se necessário, a cada 5-15 minutos²⁸. A administração por via venosa da epinefrina pode ser feita em choques considerados refratários a dose recomendada é de 50-200 µg em *bolus*, solução 1/1000, titulada de acordo com a gravidade do quadro (Tabela 1)²⁹.

O efeito vasoconstritor α_1 da adrenalina age na prevenção do edema da mucosa da via aérea que causa obstrução e elevando a pressão arterial no aumento da resistência vascular periférica esse efeito não se faz presente na musculatura esquelética. Os efeitos de broncodilatação e redução da liberação de mediadores estão associados ao efeito nos receptores β_2 . O cronotropismo e inotropismo ao β_1 . Diversos efeitos colaterais são descritos (arritmias, crise hi-

Tabela 1 – Doses de epinefrina e vias de administração na anafilaxia.

Epinefrina	Por Via Muscular	Por Via
	(Coxa, região média, anterolateral)	Venosa
Adulto (> 12 anos)	0,5 mg	50-200 µg
6 a 12 anos	0,3 mg	
Até 6 anos	0,15 mg	

pertensiva, congestão pulmonar), a maioria associada ao mau uso, autoinjeção venosa e sobredosagem. Nas doses recomendadas os principais efeitos colaterais são: palidez, ansiedade, cefaleia e palpitações. Uma história de doença isquêmica coronária não deve atrasar o uso da epinefrina por via muscular. Não há ensaios clínicos em humanos com epinefrina, em experimentos animais houve comparação com vasopressina em modelos de anafilaxia em ratos, o uso de vasopressina, isoladamente, seguiu-se a mortalidade de 100%³⁰. No atendimento, o posicionamento do paciente e a retirada do fator causal são essenciais. O paciente deve permanecer em posição supina com os membros inferiores elevados se possível (analisar: pacientes com desconforto respiratório e gestante em decúbito lateral esquerdo). Evitar levantar os pacientes com possível redistribuição de fluxo e colapso circulatório. A necessidade de intubação orotraqueal para liberação das vias aéreas e adequada oxigenação com FiO₂ de 100% pode haver dificuldade para intubação pelo edema e necessidade de traqueostomia. Acesso venoso de grosso calibre e início de oferta volêmica 1-2L de cristaloides em adultos e 20 mL/kg de peso em crianças para prevenção de hipotensão e choque adequados para função cardíaca, débito urinário e parâmetros hemodinâmicos. Depois da fase inicial de reanimação é que se iniciam os fármacos de segunda linha. Os corticoides não são considerados na abordagem inicial da anafilaxia³¹. As doses normalmente utilizadas são 1 mg/kg de metilprednisolona por 3 a 4 dias ou 200 mg de hidrocortisona. Receptores H₁ anti-histamínicos teriam efeito nos sintomas de corrimento nasal e erupções de pele, mas sem efeitos na hipotensão, choque ou obstrução de vias aéreas. Uma revisão sistemática desconsidera sua utilidade na anafilaxia³². Os β_2 adrenérgicos podem ser utilizados sempre em associação com a epinefrina nos casos de broncoespasmo grave. Se o choque ou depressão miocárdica persistir, então, a utilização de vasopressores em ambiente de unidade de terapia intensiva será necessária. A utilização da infusão contínua de epinefrina é utilizada em alguns relatos de caso (0,05-0,1 µg.kg/min). O uso de glucagon (1 mg por via venosa) deve ser lembrado nos pacientes em tratamento com betabloqueador com baixa resposta à infusão de epinefrina. Todos os pacientes com quadro clínico de anafilaxia devem ser observados por no mínimo 6-12 horas, porém se houver um quadro mais grave ou choque, no mínimo 24 horas (Figura 1).

RECOMENDAÇÕES PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS RECORRÊNCIAS

A epinefrina deve ser orientada com dispositivos autoinjetáveis³³⁻³⁵. O paciente deve ser orientado no sentido de haver um planejamento personalizado e por escrito no caso de uma emergência anafilática, uma identificação tipo bracelete ou pulseira, orientação para seguimento com especialista em alergologia. Nas medidas para avaliação de sensibilização ao alérgeno, 3 a 4 sema-

nas depois do episódio confirma-se a sensibilização com testes cutâneos, caso sejam negativos repetir meses mais tarde. Testes “provocativos” com alimentos ou medicamentos sob a supervisão médica também são necessários para avaliação do risco de episódios anafiláticos futuros. Nas medidas para redução do risco em longo prazo: evitar o fator desencadeante e imunomodulação. Na anafilaxia desencadeada por alimentos³⁶ esses devem ser rigorosamente evitados, nas associadas à picada de insetos a imunoterapia subcutânea³⁷ protege 90% dos adultos e até 98% das crianças, nas relacionadas a medicações devem-se evitar os fármacos relacionados e tentar substitutos seguros, se houver indicação a dessensibilização³⁸ pode ser tentada com supervisão médica em ambiente hospitalar. Nas anafilaxias desconhecidas ou idiopáticas para aquelas com episódios frequentes consideram-se corticoides por 2 a 3 meses e medidas séricas de triptase basal para identificação de distúrbios dos mastócitos. Tratamento adequado de asma e outras atopias. Os níveis séricos da triptase devem ser medidas dentro de 15 minutos a 3 horas do início dos sintomas através de 2 amostras que serão comparadas com 1 amostra em 24 horas, seus níveis aumentados confirmam anafilaxia. Pode ser de interesse até mesmo para fins de diagnóstico posteriores em casos fatais (idealmente extraídas da artéria femoral pré-mortem).

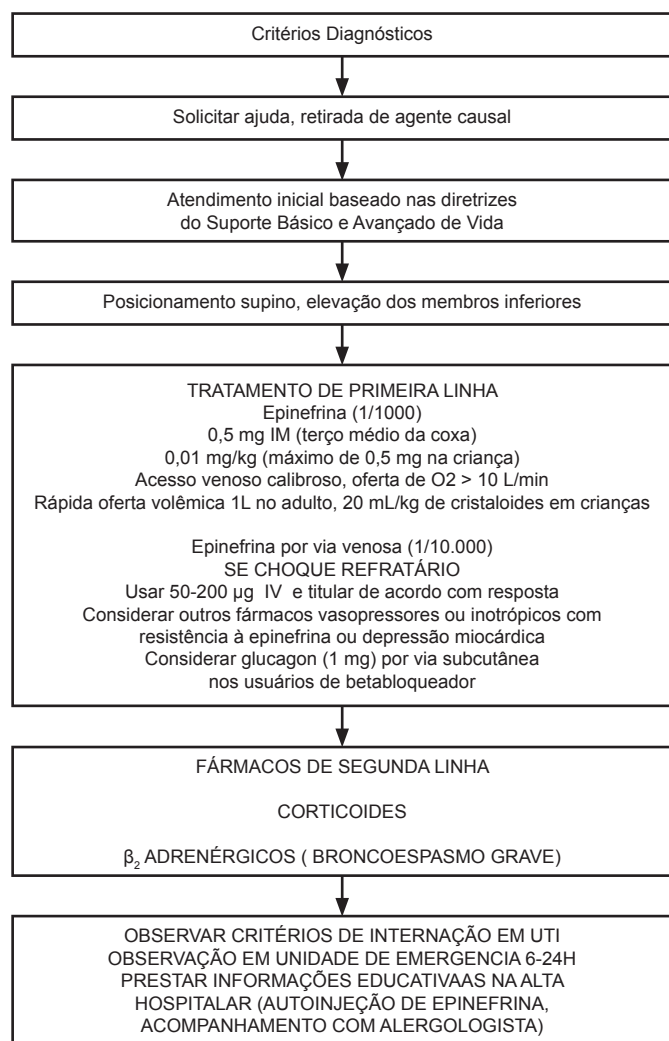


Figura 1 – Sugestão de algoritmo para atendimento de emergência².

NOVAS PERSPECTIVAS

El-Agamy³⁹, um inibidor de receptor de membrana da tirosina quinase, poderia impedir a atividade dos mastócitos com efeito antialérgico. Outros fármacos como sugammadex⁴⁰, teriam efeitos antialérgicos na anafilaxia por ocrocônio.

CONCLUSÃO

A incidência da anafilaxia continua aumentando e trata-se de uma afecção potencialmente fatal. O diagnóstico pode ser difícil de ser realizado e o seu atraso pode ser associado ao aumento de mortalidade. A epinefrina ainda é a base do tratamento e deve ser administrada o quanto antes. A educação do paciente e o preparo do clínico para o reconhecimento precoce a utilização de protocolos de atendimento, o uso precoce da epinefrina são decisivos para os pacientes. Os mecanismos exatos da anafilaxia permanecem incertos e novas perspectivas com inibidores de receptores de membrana da tirosina quinase de mastócitos são objetivos potenciais para novos tratamentos. Estudos prospectivos em humanos são necessários para aumentar as evidências sobre a abordagem da anafilaxia.

REFERÊNCIAS

- Patel DA, Holdford DA, Edwards E, et al. Estimating the economic burden of food-induced allergic reactions and anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):110-5.
- Simons FE, Arduo LR, Bilò MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;12(4):389-99.
- Lee JK, Vadas P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy* 2011;41(7):923-38.
- Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S161-81.
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):477-80.
- Lieberman P, Ewan P. Anaphylaxis. *Allergy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 331-46
- Garvey LH, Belhage B, Krøigaard M, et al. Treatment with epinephrine (adrenaline) in suspected anaphylaxis during anesthesia in Denmark. *Anesthesiology* 2011;115(1):111-6.
- Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui L, et al. Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(7):708-14.
- Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, et al. Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(2):172-7.
- Kanthala AR, Decker WW, Hagan JB, et al. Retrospective validation of the NIAID/FAAN criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2010;56:S37.
- Clark S, Long AA, Gaeta TJ, et al. Multicenter study of emergency visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):643-9.
- Smit DV, Cameron PA, Rainer TH. Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. *J Emerg Med* 2005;28(4):381-8.
- Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, et al. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006;91(2):159-63.

14. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010;81(10):1400-33.
15. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report- second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47(4):373-80.
16. Longrois D, Lejus C, Constant I, et al. Treatment of hypersensitivity reactions and anaphylactic shock occurring during anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):312-22.
17. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):668-76.
18. Wimazal F, Geissler P, Shnawa P, et al. Severe life-threatening or disabling anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-center experience. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;157(4):399-405.
19. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):366-73.
20. Phillips JF, Lockey RF, Fox RW, et al. Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy and the response to epinephrine. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(4):288-94.
21. Khodoun MV, Strait R, Armstrong L, et al. Identification of markers that distinguish IgE- from IgG-mediated anaphylaxis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(30):12413-8.
22. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):748-52.
23. Kanji S, Chant C. Allergic and hypersensitivity reactions in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38(6 Suppl):S162-8.
24. Khan BQ, Kemp SF. Pathophysiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(4):319-25.
25. Dewachter P, Jouan-Hureauux V, Franck P, et al. A form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. *Anesthesiology* 2005;103(1):40-9.
26. Rudders SA, Banerji A, Corel B, et al. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. *Pediatrics* 2010;125(4):e711-8.
27. Jacobsen RC, Millin MG. The use of epinephrine for out-of-hospital treatment of anaphylaxis: resource document for the National Association of EMS Physicians position statement. *Prehosp Emerg Care* 2011;15(4):570-6.
28. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
29. Longrois D, Lejus C, Constant I, et al. Treatment of hypersensitivity reactions and anaphylactic shock occurring during anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):312-22.
30. Dewachter P, Raëth-Fries I, Jouan-Hureauux V, et al. A comparison of epinephrine only, arginine vasopressin only, and epinephrine followed by arginine vasopressin on the survival rate in a rat model of anaphylactic shock. *Anesthesiology* 2007;106(5):977-83.
31. Jui Lin Choo K, Simons R, et al. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD007596.
32. Sheikh A, Ten Broek V, Brown S, et al. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD006160.
33. Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui I, et al. Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(7):708-14.
34. Gallagher M, Worth A, Cunningham-Burley S, et al. Epinephrine auto-injector use in adolescents at risk of anaphylaxis: a qualitative study in Scotland, UK. *Clin Exp Allergy* 2011;41(6):869-77.
35. Hellstrom A, Eriksson K, Efraimsson EO, et al. Assessment of self-administered epinephrine during a training session. *Acta Paediatr* 2011;100(7):e34-5.
36. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):558-73.
37. González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Vega A, et al. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy* 2011;3(5):637-51.
38. Liu A, Fanning L, Chong H, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41(12):1679-89.
39. El-Agamy DS. Antiallergic effects of nilotinib on mast cell-mediated anaphylaxis like reactions. *Eur J Pharmacol* 2012;680(1-3):115-21.
40. Menéndez-Ozcoidi L, Ortiz-Gómez JR, Olaguibel-Ribero JM, et al. Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthesia* 2011;66(3):217-9.

Raiva humana*

Human rabies

Andréia Patrícia Gomes¹, Vanderson Esperidião-Antonio², Bianca Gazolla Mendonça³, Henrique Pinheiro Leite Benedito³, Rodrigo Roger Vitorino⁴, Mara Rubia Maciel Cardoso do Prado², Pedro Paulo do Prado Junior², Bruno David Henriques², Luiz Alberto Santana¹

*Recebido do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) e do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Viçosa, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A raiva humana é extremamente relevante do ponto de vista clínico e de saúde pública, por se tratar de moléstia fatal em aproximadamente 100,0% dos casos, embora haja relatos de cura após a instalação dos sinais e sintomas, um dos quais no Brasil, em 2008. O objetivo do presente estudo foi apresentar uma atualização sobre a raiva humana em seus aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos, destacando o Protocolo Recife, a fim de subsidiar médicos generalistas com informações úteis ao atendimento clínico de qualidade.

CONTEÚDO: Após um período variável de incubação, iniciam-se os pródromos da doença (manifestações inespecíficas). A progressão da enfermidade é acompanhada de grave ansiedade, excitação e agitação psicomotora, evoluindo para manifestações relacionadas à disfunção do tronco cerebral. O tratamento é usualmente baseado nas medidas de apoio das complicações da infecção.

CONCLUSÃO: A raiva humana permanece como significativo problema de saúde no Brasil, principalmente por ser uma doença – do ponto de vista clínico, diagnóstico e profilático – ainda pouco conhecida pelos médicos generalistas. Dessa forma, ações de educação continuada constituem um importante elemento para abordagem correta dos pacientes sob o risco de desenvolver a enfermidade.

Descritores: Profilaxia, Raiva humana, Tratamento.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The human rabies is extremely important for the internal medicine and public health, because is a fatal disease in nearly 100% of cases, although there are some reports of healing after the installation of signs and symptoms, one of which in Brazil in 2008, resulting Recife Protocol for treatment of disease. The aim of this study is to present an update on the human rabies in their epidemiological, clinical and therapeutic aspects, highlighting the Recife Protocol, in order to subsidize general practitioners with useful information for clinical care quality.

CONTENTS: After a variable period of incubation, begins the prodroms disease (nonspecific). The disease progression is accompanied by severe anxiety, arousal, and psychomotor agitation, progressing to complications due to dysfunction of the brainstem. The treatment is usually based on measures of support from complications of the infection.

CONCLUSION: Human rabies remains a significant health problem in Brazil, mainly because it is a disease – the clinical point of view, diagnosis and prophylaxis – that still not well known by general practitioners. Thus, actions of continuing education are an important element to appropriate approach for the individuals at risk of developing the disease.

Keywords: Human rabies, Prevention, Treatment

INTRODUÇÃO

A raiva é uma entidade mórbida viral que acomete o sistema nervoso central (SNC), cujo agente etiológico pertence à família *Rhabdoviridae* e ao gênero *Lyssavirus*. Sua transmissão ocorre por secreções infectadas, usualmente saliva, as quais atingem o organismo através da mordedura animal ou da ferida aberta. Raramente a inalação de aerossóis contendo vírus, a ingestão ou o transplante de tecidos infectados são capazes de transmitir a entidade nosológica. Sua importância deriva do fato de ser letal em aproximadamente 100% dos casos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, por ano, 55.000 pessoas evoluam para o óbito devido à doença¹.

Uma vez clinicamente apresentada, as possibilidades de cura são remotas, restringindo-se a uns poucos relatos de casos. Assim, faz-se necessária a adoção de medidas profiláticas específicas tão logo a interação *Homo sapiens sapiens* / vírus ocorra, com a implantação das adequadas estratégias de prevenção, visando a proteção contra o adocimento.

1. Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Enfermagem (DEM), Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG.

2. Professor Assistente do Departamento de Medicina e Enfermagem (DEM), Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG.

3. Graduando em Medicina, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG.

4. Graduado em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), Teresópolis, RJ.

Apresentado em 30 de junho de 2011

Aceito para publicação em 27 de junho de 2012

Endereços para correspondência:

Prof. Andréia Patrícia Gomes

Universidade Federal de Viçosa (UFV)

Departamento de Medicina e Enfermagem (DEM)

Av. P. M. Rolfs s/n, Campus Universitário

36570-000 Viçosa, MG.

E-mail: andreiapgomes@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Em 2008 foi notificado o primeiro caso brasileiro – e o segundo relato no mundo – de cura da raiva humana em ambiente de terapia intensiva, no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, da Universidade Federal de Pernambuco, em Recife, no qual um jovem de 15 anos – infectado pela mordedura de um morcego hematófago – apresentou recuperação. O procedimento terapêutico aplicado e conduta empregada foram reunidos no primeiro protocolo brasileiro de tratamento para raiva – o Protocolo de Recife².

O objetivo do presente artigo é apresentar uma atualização sobre a raiva humana em seus aspectos epidemiológicos e clínicos, a fim de trazer informações úteis ao atendimento médico de qualidade. Para tanto, realizou-se revisão da literatura nas fontes de base de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *U. S. National Library of Medicine* (PubMed) utilizando o termo de busca “raiva humana” e “*human rabies*”, respectivamente, assim como em livros-texto e publicações do Ministério da Saúde. Os conceitos foram organizados em seis sessões – (1) Etiologia e epidemiologia, (2) Patogênese, (3) Aspectos clínicos, (4) Diagnóstico, (5) Tratamento e (6) Prevenção – apresentadas a seguir.

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A raiva é uma encefalite viral aguda que pode acometer crianças e adultos, indistintamente. O vírion – que se assemelha morfológicamente a um projétil de arma de fogo – é formado por um nucleocapsídeo helicoidal envelopado por uma bicamada lipoproteica. Seu genoma é constituído por uma molécula linear de ácido ribonucleico (RNA) fita simples (ssRNA⁺), o qual codifica cinco proteínas denominadas N, M, L, G e NS, todas com propriedades antigênicas³.

A glicoproteína G – constituinte do envelope viral – tem a capacidade de ligação aos receptores da acetilcolina, fato este que contribui para sua neurovirulência. O vírus da raiva é muito sensível aos agentes externos, tanto físicos quanto químicos, como detergentes, ácidos e bases fortes, formol, água e sabão a 20,0%, além da luz solar, do calor (é inativado a 60° C) e da luz ultravioleta^{3,4}. O agente permanece infectante por dias a 4° C; a -70° C ou liofilizado (4° C), se mantém durante anos.

Cadeia epidemiológica e transmissão

Considerava-se, até alguns anos, que a raiva possuía três ciclos: urbano, rural e silvestre. Mais recentemente inclui-se outro, envolvendo os morcegos (espécies hematófagas ou não), denominado ciclo silvestre aéreo. A raiva *urbana*, problema em países em desenvolvimento – é caracterizada pela presença da doença em animais domésticos de estimação (cães e gatos). O morcego hematófago (*Desmodus rotundus*) é o principal transmissor da doença aos herbívoros domésticos, como bovídeos, equídeos, caprinos, ovinos e suínos, pois estes são a fonte alimentar mais frequente, constituindo o ciclo rural. Os herbívoros domésticos podem também se infectar pela agressão de cães, gatos e mamíferos silvestres raivosos. O ciclo *aéreo* é importante na manutenção do vírus entre as várias espécies de morcegos, os quais disseminam esse agente viral, pois transpõem barreiras geográficas, na medida em que são os únicos mamíferos que voam (quirópte-

ro – do grego *quiro* = mão e *ptero* = asa). Todas as espécies de morcegos, hematófagas ou não, são suscetíveis ao vírus da raiva, podendo transmitir a condição mórbida e apresentar seus sinais, adoecendo e evoluindo para a morte; por conseguinte, não se tratam de “portadores sãos”, como se acreditava outrora. Esse entrelaçamento dos ciclos foi comprovado, cientificamente, por meio de técnicas modernas de tipificação antigênica e sequenciamento genético do vírus⁵.

Distribuição da doença

A distribuição da raiva é universal, destacando-se apenas algumas regiões insulares como o Japão e o Havai – nas quais não existe a circulação do vírus, mesmo entre as espécies silvestres, consideradas os reservatórios naturais. O único continente habitado e considerado sem a presença do vírus da raiva era a Oceania, mas o encontro de um *Lyssavirus*, fez com que essa situação esteja sendo revista⁶.

A OMS estima que haja cerca de 55.000 mortes de raiva por ano, sendo notificado apenas um número ínfimo de casos¹. No Brasil, 576 casos de raiva humana foram registrados de 1990 a 2010. A região Nordeste mostra-se especialmente endêmica para a entidade nosológica – respondendo por 57,0% dos casos notificados no período – seguida da região Norte, com 25,0%; Sudeste, com 10,0% e Centro-Oeste, com 8,0%. Desde 1987 não há registro de casos de raiva humana nos estados do Sul, sendo o último caso no Paraná, cuja fonte de infecção foi um morcego hematófago. Em 2010, três casos de raiva humana foram notificados, todos na região Nordeste. Nos anos de 2004 e 2005, o morcego passou a ser o principal responsável pelas ocorrências de raiva humana, correspondendo a 86,5% dos casos nesses dois anos. Um exemplo disto foi ocorrência de surtos de raiva humana nos estados do Pará e Maranhão⁷.

A forma mais frequente de transmissão da moléstia nos países em desenvolvimento é a mordedura por cães. Na Europa ocidental e nos Estados Unidos da América (EUA), as origens mais comuns são os guaxinins, as raposas, os morcegos e os coiotes (dentre os animais selvagens) e cães e gatos, dentre os mamíferos domésticos⁶. A natureza da agressão deve ser determinada, pois animais raivosos geralmente atacam sem provocação prévia. Vale ressaltar que há dois picos de incidência da doença humana, na faixa etária por volta dos cinco e, também, por volta dos 14 anos, devido a maior exposição deste grupo etário ao contato com animais.

Casos raros foram relatados de inalação de partícula virais eliminadas pelos morcegos. A transmissão de humano para humano também foi documentada em alguns pacientes após transplante de córnea e de rim^{4,8}.

PATOGÊNESE

A infecção pelo vírus da raiva se inicia através da introdução do mesmo na pele ou nas membranas mucosas. Ato contínuo, ocorre replicação no músculo estriado esquelético adjacente ao local da inoculação e subsequente exposição do sistema nervoso periférico, principalmente as terminações nervosas livres desmielinizadas dos fusos neurotendíneos e neuromusculares^{4,9}.

O agente etiológico se dissemina ao longo dos nervos periféricos, em direção ao sistema nervoso central (SNC), aproveitando-se do

fluxo axoplasmático retrógrado, célula a célula, através das junções sinápticas, em geral a uma 'velocidade' constante de 8-20 mm/dia, podendo atingir, eventualmente, uma velocidade de até 100mm/dia¹⁰. Um novo evento de replicação viral pode ocorrer nos cornos anteriores da medula espinal, bem como na raiz dos gânglios dorsais¹¹. Nesses locais, as partículas virais podem ser reconhecidas por células efectoras do sistema imunológico, o que propicia o aparecimento de um quadro de ganglioneurite.

Uma vez instalado no SNC, a multiplicação viral ocorre, preferencialmente, nas regiões do hipocampo, tálamo, hipotálamo, tronco cerebral, medula e cerebelo. Ato contínuo, o vírus rábico se dissemina de maneira centrífuga pelos nervos periféricos e autônomos, alcançando medula adrenal, rins, pulmões, fígado, músculos esqueléticos, pele, coração e glândulas salivares, sendo que esse último sítio possui, por grama de tecido, maior quantidade de vírus que o SNC^{9,11}. Do ponto de vista fisiopatológico, a entidade mórbida ocorre devido à disfunção neuronal, anormalidades na neurotransmissão envolvendo, mormente, o ácido gama aminobutírico (GABA), e não pela morte celular¹⁰.

A observação da formação de inclusões citoplasmáticas eosinofílicas – chamadas corpúsculos de Negri – constituiu o principal achado histopatológico da raiva, sendo considerado patognômico da condição. Destaque-se, todavia, que em cerca de 20,0% dos pacientes, os mesmos podem estar ausentes.

ASPECTOS CLÍNICOS

O período de incubação varia de dias a anos, encontrando-se geralmente entre quatro a oito semanas. Esta variação dependerá da distância entre o ferimento no qual foi inoculado o vírus rábico e o SNC, da quantidade de tecido envolvido na inoculação, dos mecanismos de resposta do hospedeiro e da carga viral inoculada. Em relação ao primeiro determinante, cabe ressaltar que as lesões próximas da cabeça, e aquelas que sobrevivem em crianças, costumam evoluir têm o período de incubação mais curto^{10,12}.

Período prodrômico

Usualmente é caracterizado por queixas inespecíficas, como febre, cefaleia, indisposição, mialgias, anorexia e tosse não produtiva. Em 50,0% a 80,0% dos casos, acompanha-se de parestesias e/ou fasciculações musculares ao redor do local da inoculação do agente viral. Acredita-se que tais manifestações sejam decorrentes da disfunção dos nervos periféricos devido à reação imunológica dirigida ao vírus rábico em replicação no gânglio sensitivo (ganglioneurite). Com a evolução do quadro, começam a surgir sinais indicativos de encefalite, tais como diminuição da acuidade auditiva ou surdez, diplopia, visão turva e estrabismo^{4,9,10}.

Fase neural aguda

É subdividida em duas formas clássicas da entidade nosológica: furiosa – relacionada principalmente com o vírus transmitidos por canídeos – e a paralítica – associada, geralmente, ao vírus transmitidos por morcegos¹³.

Forma furiosa: após dois a 10 dias de pródromos¹⁰ emergem ansiedade grave, excitação e agitação psicomotora. Convulsões generalizadas, meningismo e espasmos musculares involuntários

podem fazer parte do contexto clínico, assim como, períodos de confusão mental, intercalados por interregnos de lucidez, disartria, hiperestesias, sensibilidade à luz (fotofobia), sensibilidade a ruídos intensos ou brisas leves (aerofobia). A disfagia associada à salivação excessiva integra o quadro tradicionalmente denominado “espumar pela boca”. Em metade dos enfermos, é possível observar espasmos da musculatura da orofaringe, da laringe e diafragmática, geralmente incitadas por tentativas de ingestão de água, ou raramente, pela simples visão da mesma, caracterizando a hidrofobia. O paciente evolui paulatinamente para o coma, com o êxito letal acontecendo em quatro a 10 dias, geralmente durante convulsão ou ocorrência de apneia^{2,4,9}.

Forma paralítica: esta modalidade pode ser decorrente da afecção raquimedular¹⁰, acompanhando ou seguindo a excitação, assemelhando-se, muitas vezes, às síndromes de Landry/Guillain-Barré, o que pode dificultar o diagnóstico sobremaneira. Este fato salienta a necessidade da inclusão de testes específicos para a detecção de raiva em serviços de transplante de órgãos, particularmente em doadores com sinais de comprometimento neurológico. Habitualmente, a forma paralítica associa-se à mordedura de morcegos^{2,4,9,13}.

Deve ser comentado que na região da mordedura ocorre, com alguma frequência, parestesia, dor e prurido, contexto clínico que evolui para paralisia muscular flácida precoce, preservando, geralmente, a sensibilidade. É marcante a ocorrência de febre, geralmente alta e intermitente¹⁰. O quadro de paralisia pode determinar, igualmente, alterações cardiorrespiratórias, retenção urinária aguda e obstrução intestinal funcional. Apesar de se observarem-se espasmos musculares, os achados clínicos não se alinham aqueles da hidrofobia, destacando-se que a consciência mantém-se preservada na maioria dos casos¹³.

Sinais de disautonomia - incluindo pupilas irregulares e dilatadas, lacrimejamento, salivação, sudorese, hipotensão arterial postural / hipertensão arterial sistêmica, bradicardia, bradiarritmia, taquicardia e insuficiência respiratória - são as principais causas de morte, podendo ser observados nas duas formas da doença.

DIAGNÓSTICO

A história epidemiológica compatível (agressão por animais), associada aos achados clínicos já citados, compõe a base da suspeição diagnóstica. A detecção do vírus rábico é essencial para o diagnóstico *ante-mortem* específico. Com este intuito, podem-se empregar métodos de identificação do antígeno rábico, pela técnica de imunofluorescência direta (IFD) – em (i) decalques de células da córnea (*cornea test*)¹⁴, (ii) biópsia de pele de couro cabeludo da região occipital (nesta região os folículos pilosos são bastante innervados), (iii) amostra de saliva ou (iv) líquido cefalorraquidiano (LCR)¹⁵.

A pesquisa dos anticorpos no LCR dirigidos ao vírus da raiva deve ser realizada após dez dias de instaladas as manifestações clínicas, sendo feita através dos métodos de ensaio imunoenzimático (ELISA) e imunofluorescência. Nos casos nos quais não há histórico de vacinação, a pesquisa de anticorpos no soro, através da soroneutralização (RIFFT), pode contribuir para o diagnóstico¹⁵.

Embora com mínima participação na rotina de diagnóstico laboratorial da raiva, técnicas de biologia molecular, como o RT-PCR

e o semi-nested PT-PCR, têm sido padronizados para a detecção do vírus¹⁶. Tais ensaios aliam rapidez, sensibilidade e especificidade, além de permitir a identificação da cepa viral envolvida¹⁷. No entanto, nenhuma das técnicas, isoladamente, oferece 100,0% de sensibilidade, necessitando de um conjunto de achados para aumentar a probabilidade. Ressalte-se que o resultado positivo é diagnóstico para a infecção, porém o negativo não a exclui¹⁴.

Diagnóstico diferencial

Quando as manifestações clínicas clássicas e a história epidemiológica não estão bem estabelecidas, o reconhecimento da raiva é dificultado. Dessa forma, é necessário excluir outras moléstias infecciosas, como encefalites virais de etiologia diversa - especialmente as causadas por outros rhabdovírus, arbovírus e enterovírus -, tétano, pasteureloses por mordedura de gato ou cão, botulismo e febre por mordedura do rato (*sodóku*), febre por arranhadura do gato (linforreticulose benigna de inoculação) e tularemia. Além disso, outras entidades mórbitas não infecciosas podem mimetizar o quadro de raiva, destacando-se as síndromes de Landry/Guillain-Barré, a encefalomielite difusa aguda (ADEM), as intoxicações (principalmente por mercúrio) e os quadros neuropsiquiátricos como a histeria (geralmente em profissionais da área da saúde que detêm conhecimento acerca da doença)^{2,12,18}.

Procedimentos para o diagnóstico específico da raiva

Ao avaliar um caso suspeito de raiva humana, o profissional de saúde deverá comunicar imediatamente a Secretaria Estadual de Saúde (mais especificamente ao Serviço de Vigilância Epidemiológica), a qual deverá fornecer condições para a coleta de espécimes biológicos, bem como o encaminhamento dos mesmos aos laboratórios. As primeiras amostras obtidas deverão ser fracionadas, duas amostras de cada material e direcionadas ao Laboratório de Diagnóstico do Estado ou Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) (Tabela 1)².

Tabela 1 – Procedimento de coleta de amostras para o diagnóstico da infecção pelo vírus da raiva.

Tecido / Fluido	Volume / Quantidade	Coletas
Saliva	2 mL	Coletas diárias durante uma semana (até o segundo dia de envio ao IP/SP)
LCR	2 mL	Duas coletas durante uma semana (2ª e 5ª feira)
Soro	2 mL	Duas coletas durante uma semana (2ª e 5ª feira)
Folículo piloso	0,5 – 1,0 cm ²	Duas coletas durante uma semana (2ª e 5ª feira)
<i>Imprint</i> de córnea	5 lâminas	Apenas uma coleta

LCR = líquido cefalorraquidiano.

Brasil. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo para Tratamento de Raiva Humana no Brasil. Epidemiol Serv Saúde 2009;18(4):385-94.

Os resultados laboratoriais são emitidos, usualmente, em até 72h após o recebimento das amostras. Sem o diagnóstico específico, quando não houver positividade nos materiais biológicos examinados pelos laboratórios locais e pelo LACEN, o paciente deverá ser retirado do protocolo terapêutico e outro diagnósti-

co ser exaustivamente pesquisado. Se o paciente evoluir para o óbito, antes ou depois do diagnóstico específico, deverá ser realizada necropsia, destacando-se que o encéfalo – cérebro, tronco encefálico e cerebelo – deverá ser enviado ao laboratório, com a finalidade de esclarecer a existência ou não da infecção pelo vírus da raiva².

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica é baseada nas medidas de suporte clínico – como correção dos distúrbios hidroeletrólíticos, arritmias cardíacas, hipotensão arterial sistêmica, edema cerebral – e de intervenção em outras complicações de origem infecciosa que porventura surjam. Atualmente, embora inexista um tratamento específico para a doença, dois casos cuja terapêutica foi bem sucedida foram documentados na literatura – o primeiro em 2004, em Milwaukee nos EUA¹⁹, e o segundo em 2008, no HU Oswaldo Cruz, em Pernambuco, no Brasil². Desde esta perspectiva, o sucesso terapêutico obtido com o enfermo pernambucano tornou possível a elaboração do primeiro protocolo brasileiro de tratamento para raiva humana. Com efeito, o protocolo de Recife², como ficou denominado, é baseado no protocolo estadunidense e é recomendado a todo enfermo com suspeita clínica de raiva e que tenha vínculo epidemiológico e profilaxia antirrábica inadequada.

Considera-se que o doente possua vínculo epidemiológico quando apresenta manifestações clínicas sugestivas e advém de regiões nas quais a circulação do vírus rábico é comprovada, ou quando possui histórico de exposição a uma provável fonte de infecção. O protocolo de Recife classifica a profilaxia antirrábica como inadequada, quando o esquema de pós-exposição não é aplicado ou é aplicado de maneira incorreta (administração incompleta ou tardia).

O paciente deve ser prontamente isolado e admitido em unidade de terapia intensiva. Precocemente, deve ser providenciado acesso venoso central, cateterização vesical de demora e cateterização nasoenteral. São indicados procedimentos profiláticos para trombose venosa profunda, hemorragia digestiva alta e úlcera de pressão. Nesta fase, pode-se sedar o enfermo para adaptação à ventilação mecânica, evitando-se o uso de barbitúricos e de propofol para tal fim². Nesta esfera, sugere-se uso de midazolam, associado ao fentanil ou a cetamina, destacando-se que sedação deve ser monitorada através da escala de Ramsey, índice bispectral (BIS) ou eletroencefalograma (EEG)².

O ideal, em termos de condução terapêutica, é a manutenção do doente em estado de normovolemia. Se houver necessidade de intubação traqueal, ressalta-se a vigilância quanto à hiperventilação. A dieta deve ser hipercalórica e hiperproteica, preferencialmente por via enteral².

Após a confirmação laboratorial de infecção pelo vírus rábico, as condutas supracitadas devem ser mantidas, somando-se a elas a prescrição de amantadina (100 mg), por via enteral a cada 12h, biopterina (2 mg/kg) por via enteral a cada 8h – fármaco disponibilizado pelo Ministério da Saúde e de sedação profunda com os medicamentos já indicados². As doses dos sedativos não devem ser muito elevada, se necessário otimizar a sedação com fentanil, evitando o uso de barbitúricos e propofol.

PREVENÇÃO

O controle da raiva humana depende de diversas medidas de saúde e de educação, abrangendo ações individuais e coletivas, incluindo a vacinação animal, a captura para controle de mamíferos silvestres e a profilaxia pré e pós-exposição para o *Homo sapiens sapiens*, além da vigilância epidemiológica efetiva e adequada.

Em relação à profilaxia pós-exposição, o conhecimento das condutas a serem adotadas é de extrema relevância para o profissional da área da saúde, mormente para aqueles que atuam nos serviços de urgência e emergência. Os procedimentos visam impedir que o vírus rábico alcance as terminações nervosas adjacentes à solução de continuidade, através da estimulação da resposta imunológica do enfermo e da eliminação das partículas virais da lesão. Deste modo, impede-se o processo de adoecimento.

O primeiro cuidado após a mordedura do animal é a exaustiva limpeza do ferimento com água e sabão, fazendo-se, ato contínuo, a antisepsia com álcool iodado, povidine ou clorexidina. A sutura da lesão não é recomendada rotineiramente, mas, nas lesões extensas a aproximação das bordas do ferimento pode ser realizada, situação na qual a infiltração da lesão com soro antirrábico é preconizada^{4,18}.

A profilaxia para o tétano é eventualmente necessária, respeitando-se suas indicações consagradas na literatura e nos protocolos governamentais. As mordeduras de cães e gatos nas mãos, na face, no pescoço ou nas lesões extensas e profundas, ou ainda com comprometimento ósseo e/ou articular, devem receber antimicrobianos profiláticos pelo risco de infecção secundária. Os fármacos sugeridos são amoxicilina/clavulanato, ou ampicilina/sulbactam por cinco dias, visando os germes mais comumente isolados, como *Staphylococcus aureus*, *Pasteurella multocida* (principalmente em gatos), anaeróbios e *Capnocytophaga canimorsus*. Como segunda linha podem ser prescritas cefalosporinas de segunda geração. Nos enfermos com história de hipersensibilidade à penicilina, mormente em reações alérgicas graves, uma opção é a associação de clindamicina e sulfametoxazol/trimetoprima ou clindamicina e fluoroquinolona. No que diz respeito às lambeduras de pele com lesões superficiais, a lavagem com solução fisiológica a 0,9% é eficaz. A lambedura da pele íntegra não é habitualmente considerada de risco^{18,20}.

Em relação à vacinação, existem no mercado dois tipos de vacinas antirrábicas: 1) a fuenzalida & palácios e 2) a cultivo celular, as quais têm em sua composição o vírus inativado. A fuenzalida & palácios é preparada a partir de encéfalos de camundongos recém-nascidos contendo uma pequena parcela de tecido nervoso, representando o imunobiológico com maior índice de efeitos colaterais, destacando-se especialmente os quatro grandes grupos¹⁸:

- *Reações adversas locais*: dor, rubor, prurido e linfonodomegalia satélite;
- *Reações adversas sistêmicas*: febre, mal estar, cefaleia, mialgias e artralgias;
- *Reações adversas neurológicas*: ocorrem devido à reação desmielinizante da vacina, manifestando-se como quadros neuroparalíticos tipo Landry/Guillain-Barré, tipo neurítico ou encefalo-

mielite; via de regra, é bastante relacionada ao número de doses aplicadas e à repetição do esquema vacinal;

- *Reações adversas de hipersensibilidade*: desde urticária e petéquias até anafilaxia grave (com choque anafilático e risco de evolução para o óbito).

A OMS recomenda o uso de vacinas de cultivo celular, por esta apresentar imunogenicidade comprovada, maior segurança e menores riscos de reações adversas. A vacina produzida em cultivo celular, utilizada no Brasil desde 2003, é gratuita e encontra-se disponível em toda rede do Sistema Único de Saúde (SUS).

Devido à elevada letalidade da doença não há restrições à vacinação – gravidez, mulheres lactantes, doenças intercorrentes ou concomitância de outros tratamentos – enfatizando-se que a dose de aplicação independe da idade e do peso do paciente.

A imunização passiva, realizada por soro – heterólogo ou homólogo – se dá pela infiltração do soro no ferimento, respeitando-se a dose recomendada a cada enfermo e procurando-se prover o maior volume possível de infiltração. Caso a região anatômica não permita a introdução de todo o volume do soro, a quantidade restante, a menor possível, deve ser aplicada por via intramuscular, preferencialmente em regiões sem muito tecido adiposo e em áreas díspares em relação à administração da vacina¹⁸. Ressalte-se que o soro antirrábico – utilizado na profilaxia pós-exposição do *H. sapiens sapiens* – é do tipo heterólogo, produzido por inoculação do vírus rábico em equinos hiperimunizados. Os soros atualmente produzidos são seguros, contendo baixa concentração de proteína animal; todavia, podem causar eventos adversos como reações de hipersensibilidade. A dose utilizada é de 40 UI/kg.

A imunoglobulina humana antirrábica (HRIG) – um produto homólogo – tem sua principal indicação quando há reações anafiláticas à administração do soro heterólogo, sendo indicada na dose de 20 UI/kg. Não há risco de transmissão de moléstias infecciosas (incluindo o vírus da imunodeficiência humana – HIV). Por ser obtida a partir do plasma de doadores previamente imunizados com o vírus, a HRIG possui produção limitada, e, por conseguinte, baixa disponibilidade e elevado custo^{5,12}. Deve ser comentado, no entanto, que embora ainda em pequena escala a HRIG vem sendo produzida através de hibridomas secretores de anticorpos monoclonais, estratégia que alia economia, eficácia e segurança, permitindo que, em um mesmo coquetel antirrábico, sejam administrados anticorpos reconhecedores de diferentes epítomos virais^{21,22}.

As indicações e abordagem da profilaxia pós-exposição estão apresentadas na tabela 2. Se o mamífero envolvido na exposição humana é selvagem ou é suspeito ou sabidamente portador de raiva, deve ser eutanasiado e ter sua cabeça enviada para um laboratório da vigilância epidemiológica, com o objetivo de examinar seu cérebro com anticorpos fluorescentes, visando a detecção de antígenos virais ou corpúsculos de Negri. Os demais animais são observados por 10 dias, período no qual, se houver o desenvolvimento da moléstia, estará indicado o exame do seu cérebro, como já citado. Nos casos de mamíferos que escaparam, ou que não possam ser observados, a profilaxia ativa e passiva deve ser assegurada²³ (Tabela 2).

Tabela 2 – Profilaxia antirrábica, pós-exposição, com vacina de cultivo celular (Ministério da Saúde, 2010)²⁰.

Natureza da Exposição	Condições do Animal Agressor	
	Clinicamente Sadio (cão e gato)	Raivoso, suspeito, desaparecido, silvestre e outros animais domésticos e de produção
Contato Indireto:		
Manipulação de utensílios contaminados	Lavar com água e sabão	Lavar com água e sabão
Lambadura de pele íntegra	Não tratar	Não tratar
Acidentes Leves:	Lavar com água e sabão	Lavar com água e sabão
Arranhadura	Observar o animal durante 10 dias após a exposição: se o mesmo permanecer sadio, encerrar o caso. Se o animal adoecer, morrer ou desaparecer durante o período de observação, aplicar o tratamento: administrar 5 doses de vacina (dias 0, 3, 7, 14 e 28)	Iniciar o tratamento: 5 doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.
Lambadura de pele lesada		
Mordedura única e superficial em tronco ou membros (exceção das mãos)		
Acidentes Graves:	Lavar com água e sabão	Lavar com água e sabão
Lambadura em mucosa	Iniciar o tratamento o mais precocemente possível com uma dose de vacina nos dias 0 e 3. Se o animal estiver sadio no décimo dia da exposição, encerrar o caso. Se o animal adoecer, morrer ou desaparecer durante o período de observação, aplicar o soro e completar a vacinação até 5 doses. Aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dia e uma dose nos dias 14 e 28.	Iniciar o tratamento com soro e 5 doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.
Mordedura em cabeça, pescoço, mãos		
Mordedura múltipla e/ou profunda em qualquer parte do corpo		
Arranhadura profunda provocada por gato		

Observação: nas agressões por morcegos, deve-se proceder à sorovacinação, salvo nos casos em que o paciente relate tratamento anterior. Neste último caso, não se indicará soro. Brasil. Ministério da Saúde. Esquema para profilaxia da raiva humana com vacina de cultivo celular, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cartaz_profilaxia_raiva_humana_com_vacina.pdf. Acesso em 24 de junho de 2011.

A profilaxia pré-exposição está recomendada para médicos veterinários, além de professores, alunos e profissionais que trabalham com animais potencialmente infectados com o vírus da raiva, por exemplo, espeleólogos, laçadores, treinadores de cães, tratadores e treinadores de animais domésticos e de mamíferos de interesse econômico (equídeos, bovinos, caprinos, ovinos e suínos, dentre outros) e profissionais de laboratórios^{20,24-26}. Além do grupo de profissionais, também a população está sujeita à exposição em meio às suas atividades cotidianas e de lazer. O tratamento consta de três doses de vacina, ministradas nos dias 0, 7 e 28. Os anticorpos circulantes devem ser testados a partir do 14º dia após a última dose do esquema vacinal. Uma dose de reforço é preconizada quando a titulação encontrar-se em níveis inferiores a 0,5 UI/mL^{5,18}. Nos casos de reexposição ao vírus rábico, duas doses serão aplicadas, nos dias 0 e 3, exceto nos enfermos que finalizaram o esquema de vacinação num intervalo menor que 90 dias. A implantação de Programas de Educação Continuada e de Educação em Saúde e a mobilização comunitária, através da Vigilância Epidemiológica, devem ser prioridades nos municípios, visando a redução de eventos mórbidos com o vírus rábico, através do estímulo para a proteção individual e coletiva. Ademais, devem ser enfatizadas medidas preventivas e de controle dos casos transmitidos por mamíferos domésticos, em áreas urbanas e rurais, através de alta cobertura vacinal destes, controle do foco, e monitoramento da circulação viral²⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A raiva humana representa, ainda hoje, um grave problema de saúde no Brasil e em vários países do globo, principalmente pelo fato de ser uma moléstia de altíssima letalidade, cujas manifestações clínicas, o tratamento e a profilaxia ainda são pouco conhecidas pelos médicos generalistas. Dessa forma, o investimento em programas de educação continuada – com o propósito de aumen-

tar o conhecimento acerca da infecção dentre os profissionais de saúde – constitui uma importante ação para reduzir sua incidência. Vale ressaltar, uma vez mais, neste âmbito, que o prognóstico da exposição ao vírus da raiva humana está intimamente relacionado às corretas medidas de profilaxia, seja através da soroterapia ou da vacinação.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. World survey of rabies. Zoonoses and veterinary public health, Disponível em: http://www.who.int/zoonoses/neglected_zoonotic_diseases/en/index.html. Acesso em: 23 de junho de 2011.
2. Brasil. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo para Tratamento de Raiva Humana no Brasil. Epidemiol Serv Saúde 2009;18(4):385-94.
3. Batista HBCR, Franco AC, Roehle PM. Raiva: uma breve revisão. Acta Scientiae Veterinariae 2007;35(1):125-44.
4. Santos SS, Siqueira-Batista R, Gomes AP. Raiva humana. In: Siqueira Batista R, Gomes AP, Igreja RP, (editores) Huggins. Medicina tropical. 1ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2001. p. 675-83.
5. Costa WA, Ávila CA, Valentine EJJ, et al. Manual Técnico 4 do Instituto Pasteur: Profilaxia da raiva humana. São Paulo: Instituto Pasteur, 2000. Disponível em http://www.pasteur.saude.sp.gov.br/extras/manual_04.pdf. Acesso em 23 de junho de 2011.
6. Kotait I, Reichmamm MLAB, Carrieli ML, et al. Raiva – Controle e profilaxia humana. Instituto Pasteur. Disponível em: <http://www.pasteur.saude.sp.gov.br/extras/calendario.pdf>. Acesso em 23 de junho de 2011.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde: Casos confirmados de Raiva Humana, segundo UF de residência. Ministério da Saúde, 2011.
8. Bleck TP, Rupprecht CE. Rabies virus. In: Mandell G, Bennet JE, Dolin R, (editors). Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2341-9.
9. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic

- challenges. *Lancet Neurol* 2002;1(2):101-9.
10. Kotait I, Carrieri ML, Takaoka NY. Raiva: aspectos gerais e clínicos. Manual Técnico do Instituto Pasteur Número 8. São Paulo: Instituto Pasteur, 2009.
 11. Mitrabhakdi E, Shuangshoti S, Wannakrairot P, et al. Difference in neuropathogenetic mechanisms in human furious and paralytic rabies. *J Neurol Sci* 2005;238(1-2):3-10.
 12. Brasil. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
 13. Warrell MJ, Warrell DA. Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 2004;363(9413):959-69.
 14. Zaidman GW, Billingsley A. Corneal impression test for the diagnosis of acute rabies encephalitis. *Ophthalmology* 1998;105(2):249-51.
 15. Chaves LB, Silva ACR, Caporale GMM, et al. Diagnóstico *ante-mortem* da raiva humana: anticorpos neutralizantes em soro e líquido cefaloraquidiano. *Boletim Epidemiológico Paulista* 2007;41(4):8-12.
 16. Macedo CI, Carnieli Jr P, Brandão PE, et al. Diagnosis of human rabies cases by polymerase chain reaction of neck-skin samples. *Braz J Infect Dis* 2006;10(5):341-45.
 17. Picard-Meyer E, Bruyere V, Barrat J, et al. Development of a hemi-nested RT-PCR method for the specific determination of European Bat Lyssavirus 1. Comparison with other rabies diagnostic methods. *Vaccine* 2004;22(15-16):1921-9.
 18. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Caderno 13. – Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
 19. Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Eng J Med* 2005;352(24):2508-14.
 20. Brasil. Ministério da Saúde. Esquema para profilaxia da raiva humana com vacina de *cultivo celular*, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cartaz_profilaxia_raiva_humana_com_vacina.pdf. Acesso em 24 de junho de 2011.
 21. Hanlon CA, DeMattos CA, DeMattos CC, et al. Experimental utility of rabies virus-neutralizing human monoclonal antibodies in post-exposure prophylaxis. *Vaccine* 2002;19(28-29):3834-42.
 22. Hanlon CA, Niezgoda M, Morrill PA, et al. The incurable wound revisited: progress in human rabies prevention? *Vaccine* 2001;19(17-19):2273-9.
 23. Gomes AP, Viana LEO, Pinto RCT, et al. O sistema nervoso central e as doenças infecciosas: novas fronteiras. In: Esperidião AV. *Neurociências: diálogos e interseções*. Rio de Janeiro: Rubio; 2012. p. 255-304.
 24. Costa WA, Ávila CA, Valentine EFG, et al. Profilaxia da raiva humana. São Paulo: Instituto Pasteur, 2000.
 25. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas de Vacinação, 2001.
 26. Sociedade Brasileira de Pediatria. Vacina contra raiva humana (projeto Diretrizes). Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2008.
 27. Fiorezi JMS, Prado MRM, Prado Júnior PP, et al. Adesão à profilaxia pré-exposição da raiva humana entre profissionais com risco ocupacional ao vírus rábico. *Enfermagem Brasil* 2010;9(2):68-74.

Autoantibodies antiC1q and systemic lupus erythematosus*

Autoanticorpos antiC1q e lúpus eritematoso sistêmico

Carlos Geraldo Guerreiro de Moura¹, Luzia Cruz-Sheehan², Constança Margarida Sampaio Cruz³

*Received from Research Center of Residency Program of Clinical Medicine, Hospital Santo Antonio (Association Works Assistential Sister Dulce) and Postgraduate Medicine and Human Health of Bahia School of Medicine and Public Health. Salvador, BA.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: AntiC1q autoantibody has been associated with kidney involvement in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). We aim to review the pathogenic and diagnostic role of antiC1q in lupus nephritis (LN).

CONTENTS: Researchers observed that human antiC1q antibodies, while bound to C1q on the surface of apoptotic cells, did not bind to C1q complexed with either immunoglobulins or immune complexes. This finding implied that the conformational changes to C1q that reveal the antiC1q-antibody-binding sites depend on the nature of the surface ligand to which the C1q is bound. It could be therefore hypothesized that is binding to C1q complexed with apoptotic cells within the kidney that provides the substrate for antiC1q antibodies to amplify complement-mediated renal injury and the strong renal tropism of antiC1q-antibody-mediated tissue injury. Prospective studies were able to demonstrate that the occurrence of LN was associated with high levels of antibodies antiC1q which fell significantly after immunosuppressive therapy and no occurrence of LN in those patients with SLE antiC1q negative, Negative Predictive Value as high as 100% for the test in question also were shown. When AntiC1q; dsDNA, C3 and C4 were compared for the prediction of proliferative forms of LN, antiC1q showed better sensitivity and specificity among all tested.

CONCLUSION: Enough evidence exists that the dosage of AntiC1q is recognized as an important tool, noninvasive and should be used in a regular way to assess the diagnosis of LN.

Keywords: AntiC1q autoantibodies, Lupus nephritis, Systemic lupus erythematosus.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Autoanticorpos antiC1q tem sido associado com envolvimento renal no lúpus eritematoso sistêmico (LES). O objetivo deste estudo foi rever o papel patogênico e diagnóstico de antiC1q na nefrite lúpica (NL).

CONTEÚDO: Pesquisadores observaram que anticorpos humanos antiC1q encontram-se acoplados a C1q na superfície de células apoptóticas, porém não se ligam a C1q nos complexos imunes circulantes. Esta constatação sugere que as mudanças conformacionais na molécula de C1q que fazem com que os anticorpos antiC1q se liguem à mesma dependerá da natureza do ligante de superfície ao qual o C1q está vinculado. Surge então a hipótese de que é necessária a vinculação de C1q com as células apoptóticas renais, fornecendo assim o substrato para que os anticorpos antiC1q se alopem a esta molécula, justificando a amplificação da lesão tecidual renal mediada pelo complemento e também o forte tropismo renal destes autoanticorpos no LES. Estudos prospectivos foram capazes de demonstrar que a ocorrência de NL foi associada com altos níveis de anticorpos antiC1q que diminuíram significativamente após a terapia imunossupressora e não houve nenhum caso de NL em pacientes com LES e antiC1q negativo, sendo que valor preditivo negativo de até 100% para o teste em questão também foram mostrados. Quando AntiC1q; dsDNA, C3 e C4 foram comparados como testes de diagnóstico das formas proliferativas da NL, antiC1q apresentou melhor sensibilidade e especificidade dentre todos.

CONCLUSÃO: Há evidência suficiente de que a dosagem de AntiC1q é reconhecida como uma ferramenta importante, não invasiva, devendo ser utilizada de forma regular para o diagnóstico de NL.

Descritores: Anticorpos antiC1q, Lúpus eritematoso sistêmico, Nefrite lúpica.

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, presenting heterogeneous clinical manifestations that can range from skin rashes, arthralgia, serositis, nephritis, central nervous system involvement, with varying degrees of severity.

The most likely source of autoantibodies in lupus is cellular debris resulting from apoptosis. The vesicles exhibit apoptotic intracellular molecules on their surface that normally are not presented to the immune system, such as nucleosomes, SSA, SSB, among others. Antibodies against these substances are common in patients with SLE, and have been associated with the develop-

1. Residence Coordinator of Clinical Medicine, Hospital Santo Antonio. Adjunct Professor of Bahia School of Medicine and Public Health. Salvador, Bahia, Brazil
2. Nephrologist, Hospital Ana Nery (Ministry of Health, Salvador, Bahia, Brazil); Master in Public Health from Florida State University, Tallahassee, FL
3. Multidisciplinary Research Coordinator, Hospital Santo Antonio; Permanent Teacher Corps Graduate in Medicine and Human Health of Bahia School of Medicine and Public Health. Salvador, Bahia, Brazil

Presented in September 17, 2011

Accepted for publication in April, 13, 2012

Declaration of conflict of interest: Nothing to declare

Correspondence to:

Constança Margarida Sampaio Cruz, M.D.

Rua Plínio Moscoso, 486/502 – Edifício Ilha de Maré – Jardim Apipema 40155-810 Salvador, BA.

E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

ment of skin lesions and extracutaneous manifestation. The C1q is the first component of the classical pathway of complement activation and its main function is to remove tissue and immune "self" antigens generated during apoptosis. Homozygous deficiency of C1q can almost be considered a monogenic form of SLE, since 93% of these patients have manifestations of SLE or "lupus-like"¹. The lupus nephritis (NL) is one of the most feared clinical manifestations due to its poor prognosis. About 15% to 20% of cases progress to the End Stage Renal Disease (ESRD) in a period of 10 years, 50% to 60% go into remission in five years and 15% of these patients die within 5 years. The rates of ESRD secondary to NL increased from 1.16 to 3.8 cases pmp from 1982 to 1995².

Anti-C1q antibodies were first recognized in 1971³. They were identified more frequently in patients with SLE, but the highest titers were found in patients with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome (HUVS), which is closely related to SLE⁴.

C1q antibodies have been strongly associated with kidney involvement in SLE. The main hypothesis to explain the pathogenesis of Anti C1q antibodies in SLE is that the disease is exacerbated by a decrease in the clearance of apoptotic cells. In this scenario it is plausible that the C1q binding to the surface of the body became an apoptotic antigen itself, similar to nuclear components that are not normally exposed to the system immune⁵. AntiC1q antibody fragments were isolated from glomerular basement membrane in patients with proliferative lupus nephritis and deposition seemed to occur via binding to C1q⁶. In a recent study in mice it has been shown that injecting antiC1q alone resulted in glomerular deposition of antibody and C1q, as well as mild influx of neutrophils, but did not caused severe kidney damage. However, when immune complexes were induced by a pre-injection of nephritogenic doses of anti-glomerular basement membrane (anti-GBM), there was exacerbation of subclinical renal disease after injection of antiC1q⁷. Siegert et al.⁸ in a prospective study demonstrated a temporal association between elevated titers of IgGAntiC1q and development of proliferative glomerulonephritis in SLE, suggesting that serial measurements of these antibodies are a valuable tool in managing these patients.

Renal biopsy is the gold standard for diagnosis of NL, but because of its possible complications, this invasive procedure can not be repeated so often. In this context, monitoring of antiC1q antibodies may represent a noninvasive biomarker useful in monitoring patients with SLE.

THE C1q COMPLEX AND COMPLEMENT SYSTEM

The complement system is a central component of the innate immunity and one of the major effectors mechanisms of antibody-mediated immunity. It has three main physiologic activities: defending against infections, bridging innate and adaptive immunity, and clearing immune complexes and apoptotic cells. Complement proteins are plasma and cell surface proteins that are normally inactive and become activated after they are attached to microbes or antibodies. The complement system exhibits three pathways of activation: (1) the classical pathway; (2) the alternative pathway and (3) the lectin-mediated.

C1q, a key component of classical pathway, is actually a complex of three proteins: C1q, C1r, and C1s^{9,10}. C1q is a collagen-like component that is able to bind antibodies but only after the antibody has been bound to a foreign or self antigen. Once C1q is bound to the Fc antibody, C1r and C1s are sequentially cleaved and released, after which the rest of the classical pathway is activated.

Deficiencies in classical pathway components are associated with bacterial infections, but also with the occurrence of systemic lupus erythematosus (SLE), the prototype of a systemic autoimmune disease. Homozygous deficiency of C1q, C1r and C1s, and C4 are strongly associated with susceptibility to SLE. C1q deficiency is the strongest disease susceptibility gene for the development of human SLE^{11,12}.

C1q contains six distinct globular heads and a unique collagen-like region. Auto antibodies to C1q were first identified in the serum of patients with Systemic Lupus Erythematosus as C1q precipitins³. It is now well-established that antiC1q antibodies are mostly IgG isotype, and the epitopes recognized are on the collagen-like region (CLR) of C1q.

WASTE DISPOSAL HYPOTHESIS FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Systemic Lupus Erythematosus is characterized by the occurrence of a variety of autoantibodies, B-cell hyperactivity and immune complex formation^{13,14}. A more recent theory on the pathogenesis of SLE is the so called waste disposal hypothesis. This hypothesis assumes that SLE is driven by a defective clearance of dead and dying cells that could become antigenic and provoke an autoimmune response¹⁵⁻¹⁸. Several studies provide support for this hypothesis: mice with a defect in the clearance of apoptotic cells were shown to develop severe autoimmunity with the occurrence of autoantibodies directed against nuclear components, as seen in SLE patients¹⁹. Lupus-prone mice were shown to have an impairment of apoptotic cell uptake²⁰ and macrophages derived from SLE patients were also shown to have a defective uptake of apoptotic cells²¹. A number of lupus antigens could be located on the surface of apoptotic bodies and apoptotic blebs²² and it was demonstrated that injection of an excess of apoptotic cells into healthy mice led to the production of autoantibodies²³. Therefore, it seems that apoptotic cells are the source of autoantigens that drive the autoimmune response in SLE.

C1q has been described to bind to apoptotic cells and to promote their clearance either directly or by complement activation²⁴⁻²⁶. These reports were supported by the finding that C1q deficient mice have a delayed clearance of apoptotic cells and an accumulation of apoptotic bodies in the glomeruli²⁷. Homozygous C1q deficiency is the strongest disease susceptibility gene in human SLE, suggesting that complement, and especially C1q, is involved in the prevention of autoimmunity through its role in the clearance of dead and dying cells. However, although hypocomplementemia is frequently found, most SLE patients do not have primary C1q deficiency but other links between C1q and SLE exist. Hypocomplementemia in SLE patients usually is due to consumption of C1q and other components of the classical pathway of complement²⁸, in particular during flares. In addi-

tion, C1q is deposited in affected tissues, such as the skin or the kidney²⁹⁻³¹. Auto antibodies against C1q (anti-C1q) develop in about one third of SLE patients and they are associated with complement consumption^{32,33}. Anti-C1q were shown to strongly correlate with the occurrence of biopsy-proven active lupus nephritis and severe forms of lupus nephritis are rare in the absence of anti-C1q^{4,34}. Therefore anti-C1q is believed to have a pathogenic role in SLE.

Anti-C1q cannot be depleted by fluid phase C1q, suggesting that they bind to a neoepitope that is only expressed upon conformational changes that occur when C1q binds to a target structure. Trendelenburg et al.³⁵ observed that human antiC1q antibodies, while bound to C1q on the surface of apoptotic cells, did not bind to C1q complexed with either immunoglobulins or immune complexes. This finding implied that the conformational changes to C1q that reveal the antiC1q-antibody-binding sites depend on the nature of the surface ligand to which the C1q is bound. This novel concept suggests that modifications of C1q bound to apoptotic cells generate the antiC1q antibody binding sites. It could therefore be hypothesized that is binding to C1q complexed with apoptotic cells within the kidney that provides the substrate for antiC1q antibodies to amplify complement-mediated renal injury and the strong renal tropism of antiC1q-antibody-mediated tissue injury.

ASSOCIATION BETWEEN AUTOANTIBODIES ANTI-C1q AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Anti-C1q autoantibodies were first recognized in 1971³. They were mostly found in patients with SLE but the highest titers were observed in patients with the Hypocomplementemic Urticaria Vasculitis Syndrome (HUVS), which is closely related to human SLE⁴. Anti-C1q autoantibodies have been reported to bind with high affinity and via the F(ab) fragments to the collagen like region of the C1q molecule³¹.

Although antiC1q are associated with lupus nephritis and more preferably located in the glomeruli of SLE patients, their pathophysiological significance has remained unclear. It also remains the question of this class of autoantibodies just be an epiphenomenon or actually be pathogenic, and being, how and in what clinical circumstances it would. Regarding this issue, Trow et al developed an experimental murine mAb JL-1, which was identified by ELISA based on their ability to recognize the domain of the tail of C1q. When AntiC1q JL-1 was administered alone, this was linked to the C1q in the glomeruli, which normally present at low levels. This interaction was insufficient to induce significant glomerular damage. However, when JL-1 was administered to mice in which the levels of C1q in the glomerulus were sufficiently high as a result of its interaction with other antibodies with specificity for glomerular antigens, then the mice showed significant glomerular damage shown by a reduction in their renal function and high leakage of urine protein. In this context, anti-C1q antibodies could interfere with the ability of C1q to recognize apoptotic fragments containing DNA and other nuclear autoantigens, so the mice became prone to develop SLE, similar to what occurs when there is lack of genetic C1q⁷.

Some recent studies such as the Siegert et al.⁸ and Moura et al.³⁶ have documented evidence of significantly higher titers of anti-C1q in SLE patients with renal dysfunction compared with patients with involvement of other organs as summarized in the table below (Table 1).

Table 1 – Results of studies on the association of positive anti-C1q with clinical manifestations of lupus erythematosus.

References	Anti-C1q positive with LN	Anti-C1q positive without LN	p value
Siegert et al. ⁸	15/21 (71%)	14/47 (30%)	0.003
Moura et al. ³⁶	13/32 (40.6)	9/49 (18.4%)	0.028

LN = lupus nephritis.

Marto et al.³⁷ showed in a representative sample of patients with lupus that antiC1q is useful to identify a subgroup of patients at risk of developing lupus nephritis and that monitoring of such antibodies is potentially more important in the prediction of renal flares than the activity disease indices currently employed.

Gunnarsson et al.³⁸, Fremeaux-Bacchi et al.³⁹ found that Anti-C1q had a significant inverse correlation with levels of C1q, C3 and C4, and decreases in these components of the classical pathway are associated with active renal disease.

Trendelenburg et al.⁴⁰ in a prospective, multicenter trial investigated 38 adult patients with SLE who underwent renal biopsy for suspected active lupus nephritis. Serum samples were taken at the time of biopsy and analyzed for the presence of anti-C1q. 36 patients had proliferative forms (Class II, III or IV) and two had class V lupus nephritis All except one patient with proliferative lupus nephritis were positive for anti-C1q (97.2%) compared with 35% of SLE patients without renal manifestations. The evidence of anti-C1q decreased markedly after immunosuppressive treatment. They conclude that the antibodies Anti-C1q have a very high prevalence in active lupus nephritis proven by biopsy, so a negative result virtually excludes active nephritis (Table 2). The data support the hypothesis of a pathogenic role of anti-C1q in lupus nephritis.

Moura et al.⁴¹ found in a cross-sectional study that high levels of antiC1q were strongly associated with biopsy-proven lupus active nephritis and decreased markedly after one month of aggressive immunosuppressive treatment. All 15 cases of lupus nephritis patients had proliferative forms (Class III or IV) and important clinical findings (Table 3). The authors concluded that Negative Predictive Value (NPV) of such a test for this clinical condition is very high (Table 2) and may have an influence on treatment decisions, including being able to reduce the number of indications of renal biopsies.

Moroni et al.⁴² in a prospective study involving 228 patients with lupus nephritis dosed antiC1q; dsDNA, C3 and C4 for six years and correlated with development of active lupus nephritis. In proliferative forms of LN in the absence of antiphospholipid antibodies, antibodies antiC1q showed better sensitivity and specificity among all tested (80.5 and 71% respectively). In univariate analysis, antiC1q was the best predictor of LN activity ($p < 0.005$). In multivariate analysis, the association of antiC1q, C3 and C4 were the best predictors of activity of NL ($p < 0.0005$, $p < 0.005$ and $p < 0.005$ respectively) (Table 2).

Table 2 – Sensitivity, positive-predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of antiC1q antibodies for renal flares in different studies

References	LN patients number	Sensitivity	PPV	NPV
Marto et al. ³⁷	77	ND	27%	100%
Trendelenburg et al. ⁴⁰	38	97%	.68%	98%
Moura et al. ⁴¹	15	86.7%	56%	94.6
Moroni et al. ⁴²	228	81%	38%	94%

LN = lupus nephritis; PPV = positive-predictive value; NPV = negative predictive value.

Meyer et al.⁴³ found that antiC1q negative patients were in very low risk of developing lupus nephritis (100% Negative Predictive Value) and those with positive antic1q had a risk of about 50% of developing lupus nephritis in the next decade and therefore needed constant monitoring.

CONCLUSION

Although the exact role of autoantibodies antiC1q in the pathogenesis of SLE is still unknown, a growing number of scientific evidence has demonstrated its association with active lupus nephritis in both experimental studies in mice, as well as in observational studies in humans confirmed by renal biopsy. Prospective studies were able to demonstrate that the occurrence of severe forms of lupus nephritis was associated with very high levels of antibodies antiC1q which fell significantly after immunosuppressive therapy and no occurrence of LN in those patients with SLE antiC1q negative, Negative Predictive Value (NPV) as high as 100% for the test in question also were shown. When AntiC1q; dsDNA, C3 and C4 were compared for the prediction of proliferative forms of LN in a prospective way, the antibodies antiC1q showed better sensitivity and specificity among all tested (80.5 and 71% respectively). In univariate analysis, antiC1q was the best predictor of activity in the LN and in multivariate analysis, the association with antiC1q, C3 and C4 were the best predictors of activity of LN. Enough evidence therefore exists that the dosage of AntiC1q is recognized as an important tool, noninvasive and in conjunction with clinical examination findings and other laboratory tests, should be used in a regular way to assess the diagnosis and prognosis of patients with SLE.

REFERENCES

- Carneiro-Sampaio M, Liphau BL, Jesus AA, et al. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2008;28(Suppl 1):S34-41.
- Ward MM. Changes in the incidence of end stage renal disease due to lupus nephritis. *Arch Intern Med* 2000;160(20):3136-40
- Agnello V, Koffler D, Eisenberg JW, et al. C1q precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and low molecular weight types. *J Exp Med* 1971;134(3):228-41
- Trendelenburg M, Courvoisier S, Spath PJ, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis or systemic lupus erythematosus? *Am J Kidney Dis* 1999;34(4):745-51.
- Pickering MC, Botto M. Are anti-C1q antibodies different from other SLE autoantibodies? *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(8):490-3.
- Mannik M, Wener MH. Deposition of antibodies to the collagen-like region of C1q in renal glomeruli of patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1997;40(8):1504-11.
- Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, et al. AntiC1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest* 2004;114(5):679-88
- Siebert CE, Daha MR, Tseng CM, et al. Predictive value of IgG autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993;52(12):851-6.
- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344(14):1058-66.
- Lachmann PJ, Hughes-Jones NC. Initiation of complement activation. *Springer Semin Immunopathol* 1984;7(2-3):143-62.
- Barilla-LaBarca ML, Atkinson JP. Rheumatic syndromes associated with complement deficiency. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(1):55-60.
- Pickering MC, Botto M, Taylor PR, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 2000;76:227-324.
- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003;56(7):481-90.
- Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol* 2001;2(9):764-6.
- Botto M, Walport MJ. C1q, autoimmunity and apoptosis. *Immunobiology* 2002;205(4-5):395-406.
- Charles PJ. Defective waste disposal: does it induce autoantibodies in SLE? *Ann Rheum Dis* 2003;62(1):1-3.
- Savill J. Apoptosis in resolution of inflammation. *Kidney Blood Press Res* 2000;23(3-5):173-4.
- Grodzicky T, Elkon KB. Apoptosis in rheumatic diseases. *Am J Med* 2000;108(1):73-82.
- Cohen PL, Caricchio R, Abraham V, et al. Delayed apoptotic cell clearance and lupus-like autoimmunity in mice lacking the c-met membrane tyrosine kinase. *J Exp Med* 2002;196(1):135-40.
- Potter PK, Cortes-Hernandez J, Quartier P, et al. Lupus-prone mice have an abnormal response to thioglycolate and an impaired clearance of apoptotic cells. *J Immunol* 2003;170(6):3223-32.
- Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, et al. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41(7):1241-50.
- Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179(4):1317-30.
- Mevorach D, Zhou JL, Song X, et al. Systemic exposure to irradiated apoptotic cells induces autoantibody production. *J Exp Med* 1998;188(2):387-92.
- Navratil JS, Watkins SC, Wisnieski JJ, et al. The globular heads of C1q specifically recognize surface blebs of apoptotic vascular endothelial cells. *J Immunol* 2001;166(5):3231-9.
- Ogden CA, deCathelineau A, Hoffmann PR, et al. C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. *J Exp Med* 2001;194(6):781-95.
- Mevorach D, Mascarenhas JO, Gershov D, et al. Complement-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages. *J Exp Med* 1988;168(12):2313-20.
- Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998;19(1):56-9.

28. Agnello V. Association of systemic lupus erythematosus and SLE-like syndromes with hereditary and acquired complement deficiency states. *Arthritis Rheum* 1978;21(5 Suppl):S146-52.
29. Lachmann PJ, Muller-Eberhard HJ, Kunkel HG, et al. The localization of in vivo bound complement in tissue section. *J Exp Med* 1962;115:63-82.
30. Jennette JC, Hipp CG. Immunohistopathologic evaluation of C1q in 800 renal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1985;83(4):415-20.
31. Uwatoko S, Gauthier VJ, Mannik M. Autoantibodies to the collagen-like region of C1q deposit in glomeruli via C1q in immune deposits. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;61(2 Pt 1):268-73.
32. Siegert C, Daha M, Westedt ML, et al. IgG autoantibodies against C1q are correlated with nephritis, hypocomplementemia, and ds-DNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18(2):230-4.
33. Walport MJ. Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res* 2002;4 (Suppl 3):S279-93.
34. Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, et al. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among antiC1q autoantibody-negative patients. *Arthritis Rheum* 1999;42(1):187-8.
35. Bigler C, Schaeller M, Perahud I, et al. Autoantibodies against complement C1q specifically target C1q bound on early apoptotic cells. *J Immunol* 2009;183(5):3512-21.
36. Moura CG, Lima I, Barbosa L, et al. Anti-C1q antibodies: association with nephritis and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Anal* 2009;23(1):19-23
37. Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E, et al. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):444-8.
38. Gunnarsson I, Sundelin M, Heimbürger M, et al. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis--predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol* 2002;29(4):693-9.
39. Fremeaux-Bacchi V, Weiss L, Demouchy C, et al. Autoantibodies to the collagen-like region of C1q are strongly associated with classical pathway-mediated hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5(3):216-20.
40. Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, et al. High prevalence of antiC1q antibodies in biopsy proven active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(11):3115-21.
41. Moura CG, Manguera CL, Cruz LA, et al. Negative anti-C1q antibody titers may influence therapeutic decisions and reduce the number of renal biopsies in systemic lupus erythematosus. *Nephron Clin Pract* 2011;118(4):c355-60.
42. Moroni G, Radice A, Giammarresi G, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study of a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2008;68(2):234-7.
43. Meyer OC, Nicaise-Roland P, Cadoudal N, et al. Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):R87.

Indústria farmacêutica: uma abordagem crítica*

Pharmaceutical industry: a critical approach

Wilson Luiz Sanvito¹

*Recebido da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: É feita uma abordagem crítica da indústria farmacêutica, no sentido de apontar o seu lado perverso. O objetivo foi analisar os ensaios clínicos e também a relação da indústria farmacêutica com os médicos e os pesquisadores.

CONTEÚDO: Na área de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) é ressaltado que os ensaios clínicos são balizados pelos executivos dos laboratórios farmacêuticos e não pelos médicos-pesquisadores. É salientado que os custos de um novo fármaco são superestimados para justificar os preços abusivos para os usuários. A questão do *marketing* é analisada, com ênfase no poder de manipulação da indústria farmacêutica sobre a corporação médica e a sociedade. Na área das patentes de novos fármacos é abordada a sua longa duração e ainda que os laboratórios usam de muitos artifícios para prorrogá-las. O uso do placebo, nos ensaios clínicos, é focado dentro da ótica da legislação brasileira. Outras questões são levantadas, como o ingresso dos genéricos no mercado farmacêutico e a frustração da terapia gênica.

CONCLUSÃO: Alguns aspectos são equacionados e algumas recomendações são feitas com o objetivo de corrigir ou minimizar as distorções apontadas.

Descritores: Biotecnologia, Ensaios clínicos, Fármacos biológicos, Indústria farmacêutica, Marketing, Patentes, Pesquisa e desenvolvimento, Placebo.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: A critical approach of pharmaceutical Industry is made, to show its dark side. This study intended to evaluate the clinical essays and also the relationship of pharmaceutical companies with the medical class and researchers.

CONTENTS: In the area of research and development is pointed out that the clinical trials are controlled by the staff of pharmaceutical companies, not by the medical-researchers. The cost of in-

novation (a new drug) is overestimate to justify the overcharge to consumers. The marketing affair is analyzed and the power of manipulation of the pharmaceutical industry concerning the medical corporation and society is emphasize. The patents of new drugs have a very long duration and the companies use several artifices to extend them. The approach of placebo use in the trials is made according to Brazilian law. Other questions are analyzed as the entrance of generics in the market and the frustration of gene therapy.

CONCLUSION: Some features are considered and some recommendations are made to correct or to reduce the distortions to point out.

Keywords: Biological drugs, Biotechnology, Clinical trials, Patents, Pharmaceutical industry, Placebo, Marketing, Research & development.

INTRODUÇÃO

A análise do comportamento da Indústria Farmacêutica (IF) no mundo contemporâneo exige um preâmbulo. Em 1961, o general Dwight D. Eisenhower fez um discurso de despedida da presidência dos Estados Unidos, citando a influência nefasta do Complexo Militar-Industrial em seu governo. A expressão ficou consagrada e adquiriu uma conotação pejorativa. Por analogia, fala-se hoje do Complexo Médico-Industrial (CMI) - que caminha sobre duas pernas: a Indústria Farmacêutica e a Indústria de Equipamentos Médicos¹. Esse CMI, tendo como linha auxiliar a mídia, tem um gigantesco poder de manipulação sobre a corporação médica, sobre a sociedade e, até, sobre os órgãos governamentais. Vou explicitar melhor estes aspectos quando tratar do *marketing* da IF.

A IF cresceu muito com o desenvolvimento do capitalismo e, principalmente, com a crescente industrialização do setor químico e petroquímico. Por outro lado, o casamento da ciência com a tecnologia (tecnociência), particularmente no século XX, fez avançar a IF e as perspectivas são ainda mais animadoras com o desenvolvimento da biotecnologia, das drogas biológicas e da bioinformática. Mas, nem tudo são rosas. No texto a seguir, procura-se dissecar a IF nas suas múltiplas vertentes.

Pesquisa & Desenvolvimento

Já há mais de 40 anos que a IF faz pesquisa através de “ensaios clínicos”. Estes ensaios são precedidos de uma etapa pré-clínica, que começa com o estudo de uma nova molécula em animais – depois de identificada em experimentação *in vitro* e demonstre potencial terapêutico. Mais de 90% das moléculas estudadas não passam desta etapa, em virtude de atividade farmacológica insuficiente ou toxicidade importante para os animais ou humanos. A etapa

1. Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 11 de novembro de 2011
Aceito para publicação em 23 de maio de 2012

Endereço para correspondência:
Dr. Wilson Luiz Sanvito
Rua São Vicente de Paulo, 501/710 – Santa Cecília
01229-010 São Paulo, SP.
E-mail: wsanvito@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

clínica é desdobrada em várias fases. Na Fase I é realizado um estudo inicial com humanos (20 a 100 sujeitos) para se testar a tolerância em voluntários saudáveis. Na Fase II é feito um estudo terapêutico piloto em pacientes (100 a 200 sujeitos). Na Fase III são realizados estudos multicêntricos em vários países (1.000 a 10.000 sujeitos) para se testar o valor terapêutico do fármaco, sua posologia, seus efeitos adversos². Esta fase deve incluir estudos comparativos com outros fármacos ou placebos. A Fase IV é um “estudo de compromisso” tendo como objetivo a farmacovigilância, após a aprovação e comercialização do produto. Esta é a fase de “capilarização” do uso do produto no mundo todo. Muitos medicamentos, depois de aprovados pelas agências reguladoras, demonstram efeitos adversos graves. Geralmente os Laboratórios Farmacêuticos (LF) negligenciam esta fase.

Os LF são importantes nos testes clínicos – não nas descobertas fundamentais. Eles empobrecem a pesquisa biológica³. Os grandes LF mantêm quimiotecas – com moléculas que podem ser selecionadas por métodos informatizados para verificar se elas frutificarão na pesquisa clínica. É uma espécie de “química combinatória” que pode ser feita por computador – é a bioinformática. É a tentativa de encaixar a molécula no receptor como a chave que entra na fechadura (*drug-design*). Os ensaios clínicos não desenvolvem a criatividade e a autonomia dos pesquisadores. É uma espécie de ditadura das estatísticas. O modelo dos ensaios clínicos está esgotado? É difícil dizer. Os pesquisadores ficam encerrados na repetição das mesmas experiências, passando o tempo a se copiar uns aos outros. E o pior de tudo isso é que os executivos da IF controlam a pesquisa, não os médicos. A IF controla todas as fases de um ensaio clínico e, às vezes, os LF torcem os resultados de suas pesquisas. A agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) exige, para aprovação de um novo fármaco, dois ensaios clínicos com placebo. A IF costuma apresentar os ensaios com dados positivos e tende a ocultar aqueles com dados negativos. Por outro lado, os ensaios costumam ter curta duração. No caso, por exemplo, dos antidepressivos a avaliação dura seis semanas, que não é um período adequado.

CUSTOS

Os custos de um novo fármaco, segundo a IF, variam de US800 milhões a mais de 1 bilhão de dólares. É muito possível que estes custos estejam superestimados, para justificar o seu alto preço na vigência da patente. Angell⁴ afirma que os gastos não ultrapassam os 100 milhões de dólares. É possível que ela esteja subestimando, porque a maturação de uma pesquisa clínica é longa e pode durar mais de 10 anos, além do que os LF investem em instalações materiais, recursos humanos e o investimento é de risco. Não é possível fazer auditoria em empresas privadas, de sorte que é impossível ter uma cifra real desses custos. Outra questão, que será abordada, é o gasto com o *marketing*, que se suspeita ultrapassa o gasto das fases dos ensaios clínicos.

Por outro lado, muitos fármacos pesquisados em centros universitários ou pelo poder público (*NIH* na América) caem no colo dos grandes LF que registram a patente e ganham bilhões de dólares. É emblemático o caso do AZT (zidovudina)⁴. A molécula da zidovudina foi sintetizada pela *Michigan Cancer Foundation* em 1964, entretanto ela foi descartada porque não se mostrou

eficaz como fármaco antineoplásico. Alguns anos depois dois pesquisadores alemães descobriram a sua ação antiviral em camundongos. Em 1981, os primeiros casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) foram descritos nos Estados Unidos e em 1987 a *Burroughs Wellcome* patenteou os fármacos como antiviral no seu tratamento. Esse presente rendeu polpudos lucros ao laboratório, que fixou o custo do tratamento [na época] em 10 mil dólares/ano.

Os poucos fármacos inovadores, que chegam ao mercado, quase sempre provêm de pesquisas financiadas com recursos públicos. Nos Estados Unidos quase todas são patrocinadas pelo *National Institutes of Health* (NIH) e executadas em universidades, pequenas empresas de biotecnologia ou pelo próprio NIH. Aqui pode ser citado o caso do tamoxifen (antineoplásico) e da eritropoetina (hormônio produzido pelos rins)⁴. O caso do glivec (mesilato de imatinib) é um pouco diferente – aqui o laboratório Novartis tinha patenteado a molécula [que ficou no limbo] até que um pesquisador, com recursos do NIH, descobriu sua eficácia na leucemia mieloide crônica. E assim acontece com muitos fármacos. Os LF nos EUA gozam de favorecimentos fiscais, da não regulação de preços e da longa duração das patentes. Não deixa de ser paradoxal: o preço dos remédios não é mais justificado pela sua eficácia, mas sim pelo engajamento econômico na pesquisa³.

PATENTES

Patente é a propriedade intelectual de uma invenção. Um inventor, ou uma empresa, pode registrá-la e explorá-la com exclusividade durante um período de tempo, até que ela caia no domínio público. Durante a vigência da patente o LF, sem competidores no mercado, impõe preços escorchantes aos usuários do mundo inteiro. Se outra empresa quiser comercializar o produto deverá pagar *royalties* à empresa detentora da patente. A proteção de uma patente na IF costuma durar 10 anos, mas pode chegar até 20 anos.

Quando está para esgotar a patente de um campeão de vendas, o LF usa de artifícios para prorrogá-la. Às vezes, uma patente é concedida ou prorrogada para novos usos de fármacos já no mercado, através da modificação da dosagem e combinação com medicamentos antigos e, pasmem, até pela cobertura e a cor das pílulas. O caso do prozac (fluoxetina) é emblemático: ele foi lançado pelo Lilly como antidepressivo e virou [através de um *marketing* gigantesco] mania mundial (prozacmania) e foi campeão de vendas [com o preço lá em cima] por muitos anos. Quando a patente estava para se esgotar, o laboratório solicitou uma prorrogação alegando uma ampliação na sua indicação – para tratamento da obesidade⁴. Mais tarde, ainda, o Lilly lançou uma pílula roxa da fluoxetina de efeito prolongado (com o nome fantasia de sepharan) para tratamento do transtorno de disforia pré-menstrual. De sorte que essas maquiagens permitem, muitas vezes, a prorrogação da patente e isto pode representar bilhões de dólares de faturamento para o laboratório. Também um grande laboratório pode pagar a um laboratório de genéricos para retardar o ingresso de algum concorrente do campeão de vendas. Ou então os advogados do laboratório, detentor da patente, podem questionar a entrada do genérico e esse *imbróglia* jurídico pode adiar, durante meses, a entrada do genérico o que pode proporcionar lucros altíssimos ao LF.

Mudando um pouco o foco, no terreno das patentes, quero relatar um dos episódios mais vergonhosos na história recente da IF. Trata-se do escandaloso caso do tratamento da SIDA na África do Sul. Em 1998 os grandes LF mundiais apresentaram queixa contra a África do Sul, alegando que o seu parlamento tinha aprovado uma lei autorizando a importação de genéricos anti-aidéticos ainda protegidos por patentes. O processo foi aberto, mas diante do escândalo e da revolta internacional, os LF recuaram e passaram a vender os anti-aidéticos por 300 dólares/ano na África do Sul enquanto nos EUA o custo era de 10 mil dólares/ano⁵. O governo brasileiro também, em 2001, quebrou a patente de vários medicamentos anti-aidéticos.

MARKETING

É nesta área que o Complexo Médico-Industrial-Midiático deita e rola. Ele utiliza um sem número de artifícios, desde ostensivos até subliminares, para atingir seus objetivos. Reconheço que é muito difícil lutar contra o poder de manipulação do sistema, representado por esse Complexo.

O *marketing* da IF pode ser feito por diferentes canais: 1) propaganda direta ao consumidor através dos meios de comunicação (mídia impressa, rádio, televisão, internet etc.); 2) propaganda boca a boca aos médicos, em seus consultórios ou nos hospitais; 3) anúncios em publicações médicas e não médicas; 4) matérias na imprensa leiga, veiculando assuntos de interesse da IF; 5) *merchandising* – propaganda de modo ostensivo ou subliminar de um produto – expediente muito utilizado em filmes ou telenovelas; 6) financiamento de encontros, simpósios ou congressos médicos pelo Complexo Médico Industrial (CMI) e aqui é a arena ideal para a manipulação de jovens médicos pelos formadores de opinião, que são os palestrantes patrocinados pela IF. Nesses eventos são apresentados os trabalhos financiados e balizados pela IF. Mesmo periódicos médicos de alto impacto recebem trabalhos financiados e controlados pela IF. Até revistas da importância do *Lancet* e *JAMA* já publicaram números especiais com trabalhos da IF, depois traduzidos em muitas línguas e fartamente distribuídos nos consultórios e hospitais de muitos países. O *marketing* pode estar disfarçado de Educação Médica (é aqui que mora o perigo). Os gigantes da IF não remuneram apenas os palestrantes, mas também os ouvintes. Os conflitos de interesse permeiam a relação médico/IF e muitas vezes essa relação é promíscua – o que vale dizer, certos médicos caem na vida e fazem qualquer negócio. Muitos LF mantêm uma rede de apoio aos pacientes, que é um *marketing* disfarçado. Suspeita-se que os LF gastam mais com *marketing* do que com a pesquisa e o desenvolvimento de um novo fármaco⁶.

Criar novas doenças, ou rebatizar doenças antigas, é um comportamento cada vez mais frequente da corporação médica, incentivado pela IF e orquestrado por uma mídia deslumbrada. Sabe-se que é muito difícil traçar as fronteiras entre o normal e o patológico – principalmente para distúrbios funcionais e transtornos psiquiátricos. O diagnóstico se fundamenta nos consensos de *experts*, geralmente elaborados pela Associação Americana de Psiquiatria, com grande peso no mundo inteiro. Entretanto, a Psiquiatria não é o único ramo da medicina onde

esses consensos são utilizados. Essas “camisas de força” estão presentes em todas as áreas: cefaleia, oncologia, doenças cardiovasculares, doenças imunológicas etc. Mas, a fabricação de síndromes prospera principalmente na Psiquiatria: fobia social (que é a prosaica timidez – é doença?), depressão recorrente breve, transtorno generalizado da ansiedade, síndrome do pânico (diagnóstico superestimado), déficit de atenção (diagnóstico superestimado), viciado em sexo, compulsão para jogar, para comprar, doença bipolar (diagnóstico superestimado), transtorno da disforia pré-menstrual (?). E cada uma dessas doenças (ou pseudodoenças) tem um míssil farmacológico para fulminá-la. A bíblia da psiquiatria: o DSM, que já está na versão IV, sempre vem mais encorpado. Inventaram também a tal menopausa masculina (andropausa): fadiga, libido rebaixada e depressão. Receitar testosterona é preciso. Parece que a diminuição das taxas da testosterona, após os 50 anos de idade, protege contra o câncer de próstata³.

Por outro lado, é importante dizer que o médico não deve ficar intoxicado pelos medicamentos de última geração – pois, as vezes, os medicamentos antigos são mais eficazes e de custo bem mais baixo. É exemplar o caso dos anticonvulsivantes: os antigos como o fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, valproato de sódio etc. são ainda de 1ª linha, enquanto os de última geração – lamotrigina, gabapentina, topiramato etc. são menos eficazes e de alto custo.

Há mais de 30 anos atrás, um diretor do laboratório Merck Sharp Dohme revelou à revista *Fortune* que o seu sonho era não só tratar os doentes, mas também os saudáveis^{7,8}. Mais de três décadas depois o seu sonho se materializou. Hoje se assiste à medicalização da sociedade. Tudo deve ser tratado: o luto, a separação conjugal, a reprovação num concurso, a morte do cachorro de estimação e por aí vai. Os níveis de risco do colesterol estão baixando, os níveis pressóricos sanguíneos fisiológicos também, a taxa de glicemia para diagnóstico do diabetes *mellitus* também etc. É preciso ficar em alerta máximo, fazer exames periódicos e naturalmente tomar remédios.

Outro aspecto preocupante é o aumento espantoso do diagnóstico e tratamento de doenças mentais em crianças, a partir dos dois anos de idade⁹. Muitas crianças são tratadas numa faixa etária não aprovada pelo FDA e os medicamentos utilizados podem determinar efeitos adversos graves.

Praticamente o mundo inteiro adota o *American Way Life*. O epicentro das vendas farmacêuticas situa-se nos EUA. Com menos de 5% da população mundial, esse país já representa cerca de 50% do mercado de medicamentos³. O modelo utilizado no Brasil é dos EUA.

Antes a IF anunciava remédios para tratar doenças, agora anuncia também doenças para encaixar seus remédios. É preciso que o médico desenvolva um juízo crítico a respeito deste tema. É muito importante o papel das universidades na formação de médicos com juízo crítico e também [seria desejável] um debate com a sociedade organizada sobre a política de medicamentos. Não resisto à tentação de uma frase de efeito: os jovens estudantes de medicina ingressam na faculdade como pontos de interrogação e saem com frases feitas na forma de consensos, *guidelines* e outros que-tais – é preciso, também, ensinar esse pessoal a pensar e não só usar o piloto automático do cérebro.

PLACEBO

Brenann¹⁰ que defende o uso do grupo controle com placebo: “A necessidade de maior eficiência nas pesquisas é um princípio de mercado e uma exigência da indústria farmacêutica para fazer face aos elevados custos e à enorme concorrência enfrentada no esforço de desenvolver novos produtos”. É espantoso, nessa declaração, a expressão “é uma exigência da IF o uso de placebo”! E prossegue o autor: “As propostas dos adeptos do uso sistemático do placebo, além disso conduziram à maior internacionalização da pesquisa em seres humanos, por ser menos dispendiosa em países em desenvolvimento e porque seria possível, nesses países, obter consentimento para práticas que não são permitidas nos países de tradição anglo-saxã”. Este parágrafo reflete bem o comportamento da IF, na área dos grupos controle.

Os grupos controle, nos ensaios clínicos, podem ser classificados em vários tipos: 1) placebo-concorrente; 2) tratamento ativo-concorrente; 3) nenhum tratamento concorrente; 4) estudo aberto com a fármacos ativo; 5) estudo consecutivo com placebo-fármaco (*crossing-over*). O grupo placebo-concorrente é considerado padrão-ouro e o tratamento ativo-concorrente é a alternativa mais ética ao placebo. No Brasil uma resolução do CFM Nº 1885/2008 estabelece: “É vedado ao médico participar de pesquisas envolvendo seres humanos utilizando placebo, quando houver tratamento disponível já conhecido”. Essa resolução me parece ética e moralmente adequada. Entretanto este assunto ainda é polêmico e vem merecendo debates por parte de entidades médicas em todo o mundo.

GENÉRICOS

A IF está em crise com a entrada dos genéricos no mercado^{3,11}. Isto significa que após expirar a patente o fármaco cai no domínio público e qualquer LF pode comercializá-lo. Muitas indústrias multinacionais farmacêuticas já ingressaram no mercado dos genéricos, mas elas não estão confortáveis, pois a sua meta é maximizar os lucros – o que significa vender fármacos protegidos por patentes. Os grandes LF têm que se adaptar a essa nova exigência do mercado; o ideal seria, até, que a proteção da patente tivesse menor duração. O capitalismo envolve riscos, de sorte que as empresas têm que mostrar eficiência cada vez maior. Uma estratégia, para superar a crise, foi a fusão de LF (Novartis, Sanofi-Aventis, Glaxo-Smith-Kline). Outra distorção da IF, além de seus lucros abusivos, é a remuneração de seus altos executivos, que recebem bônus anuais milionários.

LOBISTAS

A IF mantém um exército de lobistas junto ao Congresso Americano e muitos LF contribuem generosamente nas campanhas eleitorais americanas. Em 2005, quase 300 lobistas profissionais da IF – um para cada dois membros do Congresso – trabalhavam em Washington³.

AGÊNCIAS REGULADORAS

A FDA é referência para o mundo inteiro, porque é lá (EUA) que as coisas acontecem, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também se espelha lá. Há muita pressão da IF, da mídia e da

própria sociedade para aprovação de um fármaco [em ensaio clínico] no tempo mais curto possível. E mesmo a FDA não tem estrutura para agilizar o processo. Às vezes, fármacos são aprovados sem uma avaliação mais rigorosa e sem estudos comparativos¹².

BIOTECNOLOGIA

As pequenas empresas de biotecnologia são formadas com espírito acadêmico, com foco na pesquisa, mas acabam se impregnando das regras da economia de mercado. Enfim, o objetivo dessas novas empresas é de se tornarem os grandes laboratórios de amanhã. Elas atuam, principalmente, no campo das macromoléculas e dos hormônios.

GENÉTICA

Os programas de farmacologia racional têm suas limitações – eles não se envolvem com reações biológicas intermediárias e não têm capacidade para encontrar as causas últimas das doenças e as ferramentas para atacar essas causas. A genética é a esperança de avanços na área terapêutica, visando as causas primeiras. Entretanto, após 10 anos de decodificação do genoma, a terapia gênica é ainda uma promessa. Cada gene interage com dezenas ou centenas de outros e muitas doenças são poligênicas, além do que o papel dos fatores ambientais é também importante e genes patológicos podem ligar ou desligar durante a vida de um organismo. De sorte que a genética no campo terapêutico é uma frustração, por enquanto. A IF sonhava com uma nova revolução – e o algoritmo seria: “O DNA fabrica o RNA”, que fabrica as proteínas, que fabricam a grana³.

Não podendo intervir no gene defeituoso, o alvo passa a ser a proteína. Ao invés de uma genômica, parte-se para uma proteômica³, com todas as limitações que isto representa. Que novas terapêuticas a genética permitiu descobrir? Praticamente nada, a não ser a obtenção de certos medicamentos, como a insulina por exemplo, agora também obtida por métodos genéticos (DNA-recombinante).

FÁRMACOS BIOLÓGICOS

O fármaco biológico é feito de substâncias produzidas ou extraídas de um organismo vivo, enquanto os convencionais são obtidos por síntese química. Hoje existe uma guerra biológica na área farmacêutica: os grandes LF procuram manter as suas patentes e impedem “os genéricos” de chegar ao mercado. O correspondente ao “genérico” do fármaco biológico é o chamado biossimilar. A aprovação dos biossimilares poderá reduzir o custo dos tratamentos, particularmente na área da oncologia.

CONCLUSÃO

A IF tem remédio? Qual a saída? Eu não sei e acho que ninguém sabe. Contudo algumas medidas poderiam sanear [em parte] a IF: 1) os LF deveriam se envolver mais na produção de medicamentos inovadores e menos em medicamentos de imitação; 2) os ensaios clínicos deveriam ser transparentes e não ser totalmente balizados pelo pessoal da IF; 3) a duração das patentes deveria ser menor; 4) os LF são verdadeiras caixas pretas e informações importan-

tes sobre P&D, custos e *marketing* são mantidas em sigilo; 5) as agências reguladoras deveriam ser mais rigorosas na aprovação de drogas novas ou travestidas de novas pela maquiagem; 6) as drogas novas deveriam ser comparadas com fármacos antigos, nos ensaios clínicos; 7) os LF deveriam ser responsáveis por estudos de farmacovigilância após a aprovação da droga; 8) é preciso incentivar as pesquisas de resultados (medicina translacional) nos centros universitários de excelência; 9) deve-se procurar desenvolver um saber crítico nos estudantes de medicina e nos jovens médicos durante o treinamento na residência, particularmente no que concerne a uma política de medicamentos; 10) procurar excluir os gigantes da IF da educação médica.

O grande problema da parceria acadêmica com a IF é que, esta, exige o segredo dos ensaios clínicos realizados e dos resultados obtidos. Como conciliar o modelo acadêmico, fundamentalmente desinteressado, do modelo da IF, cujo objetivo é maximizar os lucros não importando os meios utilizados. É inegável que a IF e a formação médica necessitam de uma profunda reforma, entretanto neste mundo globalizado e caótico isto me parece uma utopia. Enquanto aguarda-se a “Utopia Farmacêutica”, é desejável que cada médico atue com responsabilidade, ética e espírito crítico.

REFERÊNCIAS

1. Sanvito WL. A Medicina tem cura? São Paulo: Atheneu; 1994.
2. <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm> – Considerações e definições para Pesquisa Clínica.
3. Pignarre PH. Le Grand Secret de L'Industrie Pharmaceutique. Paris, : La Découvert ; 2004.
4. Angell M. A Verdade sobre os laboratórios farmacêuticos. Rio de Janeiro : Record ; 2004.
5. Benkimoun P. Morts Sans Ordonnance. Paris: Hachette; 2001.
6. Vida – Laboratórios gastam quase o dobro do valor da pesquisa em propaganda. O Estado de S. Paulo, 04/01/2008.
7. Moynihan R, Cassels A. Selling sickness: how the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients. New York: Nation Books; 2005.
8. Elliot C. White coat black hat: adventures on the dark side of medicine. Beacon Press, 2010.
9. Angell M. A epidemia de doença mental. Revista Piauí 2011;59.
10. Brenann TA. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki. NEJM 1999;341(7):531-8.
11. Sakate, M – Eles vão ser copiados. Revista Veja, 16/03/2011.
12. Folha Saúde – Novas drogas são aprovadas sem estudos comparativos. Folha de S.Paulo, 26/05/2011.

Calcificações nos núcleos da base após hipoparatiroidismo secundário. Relato de caso*

Cerebral calcifications due to secondary hypoparathyroidism. Case report

Juliana da Costa Matos¹, Maria Cristina Tavares da Costa², Helen Caroline dos Santos Brandão³

*Recebido do Hospital Universitário Getúlio Vargas. Manaus, AM.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As calcificações dos gânglios da base ocorrem em diversas situações clínicas e podem se apresentar de modo variado. Desde formas assintomáticas e incidentalmente encontradas em exames de imagem; até formas convulsivas graves ou manifestações clínicas de parkinsonismo. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de hipocalcemia com repercussões neurológicas 10 anos após hipoparatiroidismo secundário devido à tireoidectomia por carcinoma folicular.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 23 anos, submetida à tireoidectomia aos 9 anos de idade devido a carcinoma folicular, tendo posteriormente recebido dose de I¹³¹ e desde então em uso de puran T4. Após aproximadamente 10 anos da cirurgia, iniciou episódios de crises convulsivas tônico-clônicas, além de parestesias e episódios de tetania. Hipoparatiroidismo com manifestações neurológicas, diagnosticado longo tempo após a cirurgia de tireoide é considerado uma raridade. A paciente procurou atendimento médico facultativo com quadro sugestivo de crise convulsiva e tetania. Solicitado exames laboratoriais e tomografia computadorizada (TC) de crânio que demonstrou áreas de calcificações cerebrais nos núcleos caudados, lenticulares e tálamo. Tratada com cálcio e vitamina D apresentando melhora clínica importante.

CONCLUSÃO: O tratamento do hipoparatiroidismo com cálcio e vitamina D, restabelecendo a calcemia, propiciou a estabilização do quadro neurológico.

Descritores: Calcificações cerebrais, Hipoparatiroidismo, Núcleos da base.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Calcifications of the basal ganglia occur in various clinical situations and can present variably. Even asymptomatic forms which are incidentally found on imaging studies until severe seizures or clinical manifestations of parkinsonism are described. To report a case of hypocalcemia with neurological repercussions ten years after secondary hypoparathyroidism due to thyroidectomy for follicular carcinoma.

CASE REPORT: The diagnosis of hypoparathyroidism with neurological findings occurring years after thyroid surgery is considered to be rare. The authors describe one case of hypoparathyroidism associated to brain calcifications diagnosed ten years after thyroidectomy due to follicular thyroid carcinoma. The patient was admitted to Emergency Service presenting with seizures, without a previous diagnosis of hypoparathyroidism. The diagnosis was suspected adding the biochemical analysis and the cerebral computed tomography, which showed cerebral calcifications in basal ganglia. The patient was treated with calcium and vitamin D with improvement of clinical status.

CONCLUSION: The treatment of hypoparathyroidism with calcium and vitamin D, restoring the calcium levels, brought the stabilization of the neurological symptoms.

Keywords: Basal ganglia, Brain calcifications, Hypoparathyroidism.

INTRODUÇÃO

As calcificações dos gânglios da base ocorrem em diversas situações clínicas e podem se apresentar de modo variado, desde formas assintomáticas e incidentalmente encontrado em exames de imagem em aproximadamente 0,7% a 1,2% até formas convulsivas graves ou manifestações clínicas de Parkinsonismo^{1,2}. Dentre os diagnósticos diferenciais incluem-se hipoparatiroidismo primário e secundário, pseudo-hipoparatiroidismo, hipotireoidismo, síndrome de Fahr, esclerose tuberosa, pós-radioterapia, hemorragia cerebral, processos infecciosos tais como citomegalovírus (CMV), toxoplasmose e cisticercose³. Entre suas causas mais importantes incluem-se os distúrbios das paratiroides, particularmente o hipoparatiroidismo idiopático e o pseudo-hipoparatiroidismo^{4,5}. Casos isolados de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico têm sido descritos causando calcificações, inclusive muitos anos após a tireoidectomia, e são considerados raros, especialmente quando comparados aos idiopáticos, visto que o seguimento pós-operatório permite o pronto reconhecimento da hipocalcemia, e sua correção parece prevenir as calcificações⁶⁻¹⁰. Já

1. Médica Nefrologista do Hospital Universitário Getúlio Vargas; Serviço de Residência de Clínica Médica. Manaus, AM, Brasil

2. Médica Endocrinologista Hospital Universitário Getúlio Vargas; Serviço de Residência de Clínica Médica. Manaus, AM, Brasil

3. Acadêmica (6º Ano) de Medicina da Universidade Federal do Amazonas. Manaus, AM, Brasil

Apresentado em 08 de setembro de 2011

Aceito para publicação em 25 de maio de 2012

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Dra. Juliana da Costa Matos

Rua Galícia, 36 conjunto Jardim Espanha II – Adrianópolis

69060-543 Manaus, AM

Fone: (92) 9128-1416

E-mail: juliana_matos@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

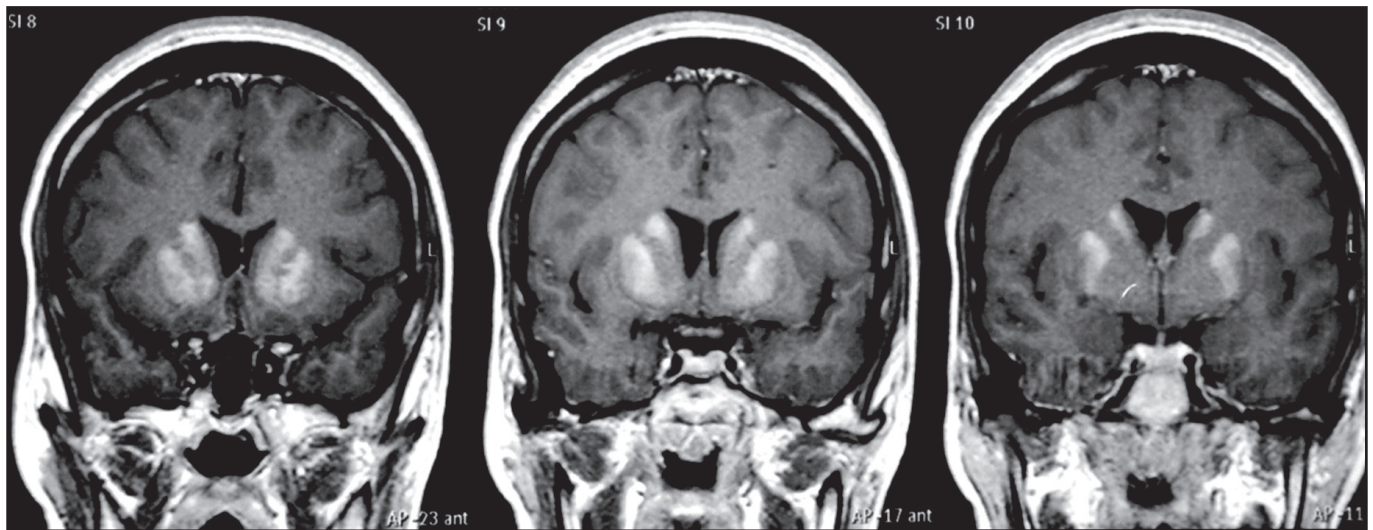


Figura 1 – Ressonância nuclear magnética de crânio, com sinais de calcificação comprometendo os núcleos estriados, tálamo e núcleos dentados de maneira bilateral e simétrica.

foi descrito na literatura um paciente com hipoparatiroidismo e manifestações neurológicas, diagnosticado 30 anos após cirurgia de tireoide¹.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de calcificações estriopálido-denteadas diagnosticado 10 anos após tireoidectomia por carcinoma folicular.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 23 anos, submetida à tireoidectomia aos 9 anos de idade devido a carcinoma folicular, tendo posteriormente recebido dose de I¹³¹ e desde então em uso de puran T4. Após aproximadamente 10 anos da cirurgia, iniciou episódios de crises convulsivas tônico-clônicas, além de parestesias e episódios de tetania. O eletroencefalograma mostrava acentuada atividade de natureza irritativa e caráter inespecífico. Foi medicada com ácido valpróico com melhora das crises convulsivas. Tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio apresentaram áreas de calcificações cerebrais nos núcleos caudados, lenticulares e tálamo (Figura 1). A paciente foi avaliada pela endocrinologia tendo sido confirmado diagnóstico de hipoparatiroidismo, caracterizado clinicamente por sonolência, câimbras e sinais de Chvostek e Trousseau positivos. O cálcio sérico estava em 6,8 mg%, cálcio ionizado 1,02 mEq/L e o fósforo em 4,8 mg/dL, com albumina plasmática normal. O TSH mostrava-se elevado (0,51 mUI/mL) e o T4 livre (1,76 µg/dL). A paciente já se encontrava em uso de syntroid (125 µg/dia). Iniciado uso de calcitriol e suplementação de cálcio, desaparecendo o quadro neurológico e regredindo os sintomas neuromusculares.

DISCUSSÃO

Apesar de conhecida há mais de um século e ser facilmente identificável por exames de neuroimagem, ainda não se conhece a real prevalência da entidade na população^{11,12}, mas inferências sugerem que seja rara (0,24% a 2%).

O hipoparatiroidismo não é uma complicação infrequente da cirurgia de tireoide, variando de 0,2% a 33%, dependendo de vários fatores, como idade do paciente, extensão da ressecção e experiência do cirurgião¹. Hipocalcemia geralmente desenvolve-se dentro de uma semana após a cirurgia; contudo, casos assintomáticos ou oligossintomáticos podem ocorrer, eventualmente retardando o diagnóstico permitindo o aparecimento das manifestações neurológicas tardias da hipocalcemia crônica. Estes quadros neurológicos são mais comuns na hipocalcemia decorrente do hipoparatiroidismo idiopático ou do pseudo-hipoparatiroidismo, e considerados raros na forma pós-cirúrgica, pois o seguimento pós-operatório adequado permitiria o diagnóstico e tratamento precoce^{1,2,7}.

Do ponto de vista conceitual, há confusão na literatura quanto às terminologias relacionadas a estes casos. Quanto às calcificações, que sempre foram referidas como “dos gânglios da base”, observou-se a partir da década de 1980 a tendência a denominá-las “calcificações estriopálido-denteadas”, para melhor correlação anatômica^{3,5,6,10}.

A presença destas calcificações, na vigência de quadro clínico variável e independentemente da etiologia, já foi denominada como síndrome de Fahr¹², ou doença de Fahr¹³, termo por vezes reservado às calcificações de origem idiopática, mas inferências sugerem que seja rara (0,24% a 2%).

Embora consideradas pouco frequentes, após o surgimento da tomografia axial computadorizada, vários casos foram relatados^{2,13}. Encontra-se ao exame anatomopatológico lesões vasculares (principalmente em pequenos vasos) e perivasculares e em lesões mais extensas, alterações em neurônios e nas células da glia. Os depósitos não se constituem apenas de cálcio, embora seja o principal componente, podendo ser de glicoproteínas, mucopolissacarídeos e outros minerais como ferro, zinco, alumínio e magnésio. Forman e col.⁶ publicaram uma série de 9 casos que não tinham quadro neurológico e estavam em tratamento do hipoparatiroidismo, em cinco dos quais foram diagnosticadas calcificações. Ainda não se compreende muito bem a fisiopatologia

das calcificações no hipoparatiroidismo. A hipótese de Eaton, Camp e Love¹⁴ é que as calcificações seriam, pelo depósito de cristais de cálcio, secundárias a um processo degenerativo do sistema extrapiramidal. Nos casos apresentados, houve clara correlação entre a extensão das calcificações e a duração e gravidade da hipocalcemia, que até o momento são considerados os principais fatores de risco^{6,15}.

CONCLUSÃO

O diagnóstico é feito através da TC, sendo necessária também avaliação laboratorial, incluindo cálcio sérico total e ionizado, fósforo, magnésio, cobre, ceruloplasmina, calciúria, TSH, T₄, paratormônio, função renal e hepática, hemossedimentação, CPK, FAN, VDRL e outros, no intuito de identificar quando possível as diversas etiologias. O tratamento do hipoparatiroidismo com cálcio e vitamina D, restabelecendo a calcemia, propiciou a estabilização do quadro neurológico na maioria dos casos descritos.

REFERÊNCIAS

1. Jorge PT, Raffin CN. Convulsões focais por hipocalcemia 30 anos após tireoidectomia. Relato de um caso. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1985;29(1):57-8.
2. Bull DM, Dillihunt RC. Hypoparathyroidism presenting with convulsions 28 years after thyroidectomy. *JAMA* 1965;193(4):308-9.
3. Cohen CR, Duchesneau PM, Weinstein MA. Calcification of the basal ganglia as visualized by computed tomography. *Radiology* 1980;134(1):97-9.
4. Jorens PG, Appel BJ, Hilde FA, et al. Basal ganglia calcifications in postoperative hypoparathyroidism: a case with unusual characteristics. *Acta Neurol Scand* 1991;83(2):137-40.
5. Vega MG, Sousa AA, Lucca Jr F, et al. Síndrome extrapiramidal e hipoparatiroidismo. Acerca da identidade da Doença de Fahr. *Arq Neuropsiquiatria* 1994;52(3):419-26.
6. Forman MB, Sandler MP, Danziger A, et al. Basal ganglia calcification in postoperative hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12(4):385-90.
7. Salti I, Faris A, Tannir N, et al. Rapid correction by 1- α hydroxycholecalciferol of hemichorea in surgical hypoparathyroidism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45(1):89-90.
8. Mendelsohn DB, Hertzanu Y, Friedman L. Hypoparathyroidism with cerebral calcification extending beyond the extrapyramidal system. A case report. *S Afr Med J* 1984;65(19):781-2.
9. Kartin P, Zuperc M, Pogacnik T, et al. Calcification of basal ganglia, postoperative hypoparathyroidism and extrapyramidal, cerebellar, pyramidal motor manifestations. *J Neurol* 1982;227(3):171-6.
10. Uncini A, Tartaro A, Di Stefano E, et al. Parkinsonism, basal ganglia calcification and epilepsy as late complications of postoperative hypoparathyroidism. *J Neurol* 1985;232(2):109-11.
11. Cardeal JO, Cardeal DD. Calcificação simétrica dos gânglios da base (CSGB) – “Doença de Fahr”. *Rev Neurociências* 1999;7(1):28-31.
12. Shakibal SV, Johnson JP, Bourgeois JA. Paranoid delusions and cognitive Impairment suggesting Fahr's Disease. *Psychosomatics* 2000;46(6):569-72.
13. Castro ML, Borba VZC. Síndrome de Fahr e distúrbios do metabolismo do cálcio. *Rev Neurociências* 1999;7(1):22-7.
14. Ertas NK, Hanoglu L, Kirbas D, et al. Cerebellar syndrome due to hypoparathyroidism. *J Neurol* 1997;244(5):338-9.
15. Eaton M, Camp JD, Love G. Symmetric cerebral calcification particularly of the basal ganglia, demonstrable roentgenographically. *Arch Neurol Psychiatry* 1939;41(5):921-42.

Pielonefrite enfisematosa. Relato de caso*

Emphysematous pyelonephritis. Case report

Raphael Augusto Gomes de Oliveira¹, Alberto Machado Porto², Itsuzi Fugikaha³, Vilmar de Paiva Marques³, Paulo Ricardo Monti⁴, Edson Luiz Fernandes⁵

*Recebido da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Uberaba, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A pielonefrite enfisematosa (PE) é uma infecção necrotizante rara do parênquima renal, geralmente associada ao diabetes *mellitus* e a uropatia obstrutiva, com alta mortalidade, a despeito do tratamento clínico agressivo e da abordagem cirúrgica. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de PE, com ênfase no manuseio clínico, baseado no suporte intensivo e antibioticoterapia, sem intervenção cirúrgica.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 53 anos, diabética, admitida no pronto-socorro de um hospital terciário, com diagnóstico clínico-radiológico compatível com PE, submetida apenas ao tratamento clínico conservador, com sucesso terapêutico.

CONCLUSÃO: A PE é uma condição rara e crítica, tradicionalmente abordada com o manuseio cirúrgico. Contudo, relata-se um caso de PE adequadamente tratado com abordagem conservadora.

Descritores: Diabetes *mellitus*, Infecções urinárias, Pielonefrite, Urolitíase.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Emphysematous pyelonephritis (EP) is a rare and severe form of necrotizing infection of the renal parenchyma, commonly in patients with predisposing factors like diabetes mellitus and obstructive uropathy, with high mortality rates, to the detriment of clinical and surgical treatment. The aim of study was described a case of EP in one diabetic female patient, the successfully therapeutic management, critical care, antibiotic use, and non-surgical treatment.

CASE REPORT: Female patient, 53-years-old, diabetic was referred to the tertiary hospital's emergency department with EP, successfully managed by non-surgical treatment.

CONCLUSION: EP is a rare and life threatening condition and its management has traditionally been surgical. Nevertheless, we report a case of EP fully succeeded managed by conservative treatment.

Keywords: Diabetes mellitus, Pyelonephritis, Urinary tract infections, Urolithiasis.

INTRODUÇÃO

A pielonefrite enfisematosa (PE) é uma entidade clínica rara, caracterizada pela infecção necrotizante grave e potencialmente fatal do parênquima renal, no qual se observa a formação de gás em seu interior, bem como no sistema coletor ou tecido perinefrético¹. Evidencia-se notória relação com o diabetes *mellitus* e com a uropatia obstrutiva². Embora apresente síndrome clínica semelhante à pielonefrite aguda, observa-se frequentemente evolução desfavorável e grave, com altas taxas de mortalidade, podendo chegar até 70%³, a despeito do tratamento clínico e cirúrgico.

O objetivo deste estudo foi relatar o caso de paciente diabética diagnosticada com PE, admitida no pronto-socorro de um hospital universitário terciário, destacando o curso clínico da doença e o manuseio terapêutico proposto, embasado nos cuidados intensivos e antibioticoterapia de amplo espectro, com sucesso terapêutico, sem necessidade de tratamento cirúrgico, afastando-se do habitualmente relatado na literatura.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 53 anos, negra, do lar, natural de Araxá/MG e procedente de Uberaba/MG. Referia história de, cinco dias antes da admissão no pronto-socorro do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM), ter ini-

1. Médico Residente do Programa de Residência de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Uberaba, MG, Brasil

2. Médico Residente do Programa de Residência de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Uberaba, MG, Brasil

3. Médico do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Uberaba, MG, Brasil

4. Professor Adjunto da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Uberaba, MG, Brasil

5. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Uberaba, MG, Brasil

Apresentado em 05 de outubro de 2011

Aceito para publicação em 25 de maio de 2012

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Dr. Raphael Augusto Gomes de Oliveira

Rua Getúlio Guaritá, s/n

38025-440 Uberaba, MG.

Fone: (34) 3318-5000

E-mail: raphael_ago@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

ciado quadro de dor suprapúbica, em cólica, contínua, sem fatores de melhora ou de piora progressiva. Apresentava também disúria, polaciúria e urina com odor fétido. Evoluiu após três dias, com dor em flanco direito, contínua, de forte intensidade, associada à febre (temperatura axilar = 39° C) e calafrios. Negava náuseas e vômitos. Apresentava, como comorbidades, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, obesidade grave (índice de massa corpórea = 60 kg/m²), diabetes *mellitus* recentemente diagnosticado (quatro meses) e em tratamento regular com antidiabéticos orais. Negava história de manipulação cirúrgica prévia do trato urinário e também quadro de infecções do trato urinário (ITU) de repetição. Procurou atendimento médico em serviço de complexidade secundária, após o primeiro episódio febril. Frente à história clínica, foram solicitados exames laboratoriais, observando-se discreta anemia (hemoglobina = 11,5 g/dL) e leucocitose sem desvio à esquerda, creatinina sérica de 1,1 mg/dL, urina tipo 1 sugestiva de infecção do trato urinário (256.000 leucócitos/mL) e ultrassonografia de rins e vias urinárias, evidenciando rim direito de dimensões aumentadas (15,0 cm x 6,5 cm) com imagens ecogênicas sugestivas de gás no sistema coletor de pólo renal superior. Foi iniciada antibioticoterapia empírica com ceftriaxona, sem a coleta de urocultura e hemocultura, e encaminhada ao nosso serviço para investigação e cuidados especializados. Apresentava-se estável hemodinamicamente, afebril, porém com queda do estado geral, toxemia e punho-percussão dolorosa em flanco direito. Foram colhidos exames laboratoriais, culturas (Tabela 1) e submetida à tomografia computadorizada de abdômen sem contraste, com diagnóstico compatível de PE (Figuras 1 e 2). Iniciado antibioticoterapia de amplo espectro, com a prescrição de cefepime e imipenen, além de suporte intensivo, com manuseio cuidadoso dos parâmetros hemodinâmicos, eletrolíticos e glicêmicos. Fora avaliada pela equipe da Urologia, que optou pelo tratamento conservador e controle ultrassonográfico após 72 horas (Figura 3) frente à estabilidade clínica da paciente. A paciente apresentou evolução favorável, mantendo-se afebril durante toda a internação, e com melhora clínica evidente apenas com o tratamento clínico, sem necessidade de intervenção cirúrgica. Recebeu alta hospitalar, após 14 dias de antibioticoterapia, com melhora completa da sintomatologia e normalização dos exames laboratoriais.

Tabela 1 – Resultados exames laboratoriais na admissão.

Eritrócitos	4,09 x 10 ⁶ /mm ³
Hemoglobina	11,6 g/dL
Hematócrito	35%
Leucócitos	16.890/mm ³ (6% bastões /85% segmentados)
Plaquetas	265.000/mm ³
Ureia	27,3 mg/dL
Creatinina	0,78 mg/dL
Sódio	136 mEq/L
Potássio	4,09 mEq/L
PCR	254,2 mg/dL
Hb1Ac	6,35%
Hemocultura	NHCB
Urocultura	NHCB

Hb1Ac = hemoglobina glicada; NHCB = não houve crescimento bacteriano.

Após a alta hospitalar, a paciente foi encaminhada para acompanhamento clínico ambulatorial, e no primeiro retorno, 30 dias após, queixava-se de urina de coloração escura e odor fétido, afebril, sem disúria ou outras alterações genitourinárias, quadro este, iniciado há 10 dias. Apresentava urina tipo I com 20.000

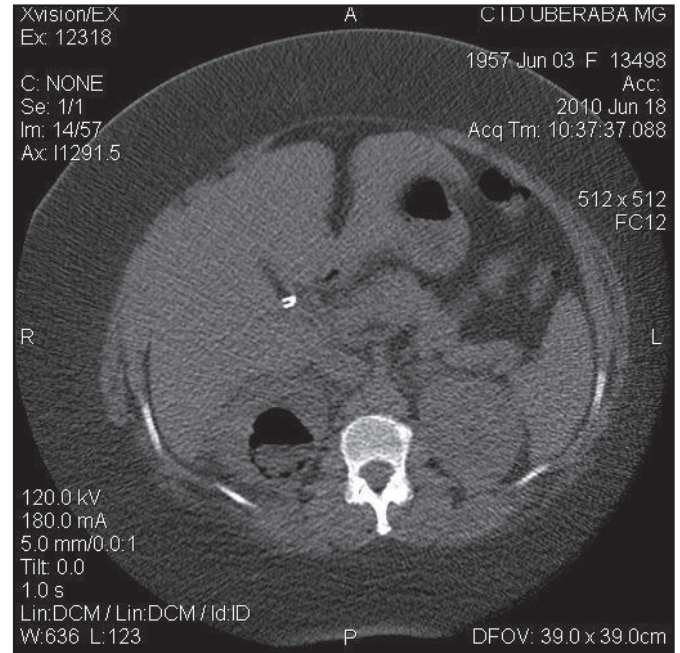


Figura 1 – Tomografia computadorizada de abdômen na admissão (corte axial).

Rim direito com dimensões aumentadas, com coleção gasosa intraparenquimatosa em pólo superior, medindo 3,8 cm, com debris em seu interior.

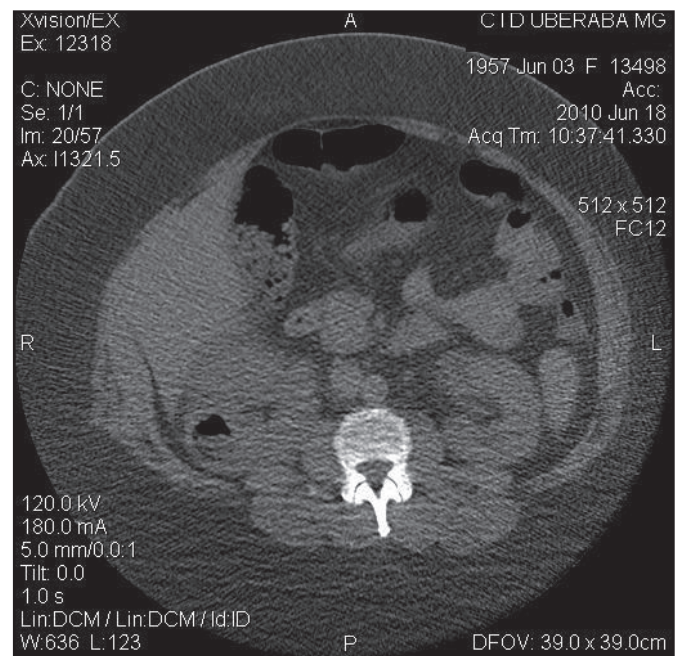


Figura 2 – Tomografia computadorizada de abdômen na admissão (corte axial).

Rim direito com dimensões aumentadas, com outra coleção gasosa intraparenquimatosa em terço médio, medindo 2,2 cm.

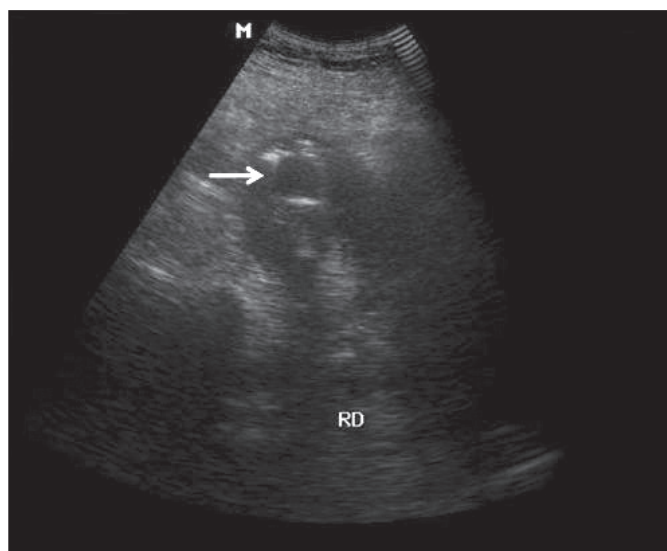


Figura 3 – Ultrassonografia das lojas renais, após controle de 72 horas. Rim direito com dimensões aumentadas (460 mL), com presença de imagem ecogênica preenchendo os grupos calcinais superiores e médio, com sombra posterior de conteúdo gasoso.

leucócitos/mm³ e urocultura evidenciando crescimento de *Enterobacter aerogenes*, sensível a amicacina, aztreonan, tetraciclina e imipenem, com resistência à quinolonas e cefalosporinas. Optou-se por tratamento ambulatorial da ITU e consequente instituição de antibioticoterapia profilática com macrodantina.

Houve melhora do quadro, com evolução assintomática da paciente, em reavaliações mensais subsequentes, com controles laboratoriais não evidenciando novas infecções. Realizado também, após 12 semanas do tratamento, controle tomográfico das lojas renais, não se visualizando gases no trato genitourinário (Figura 4).

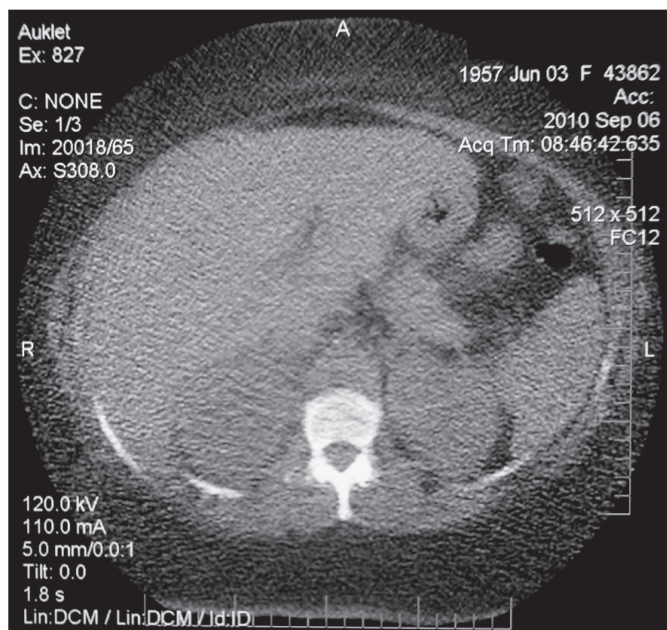


Figura 4 – Tomografia computadorizada de abdômen após controle de 12 semanas (corte axial).

Rim direito de dimensões preservadas, não se visualizando gás em seu interior.

DISCUSSÃO

A PE foi descrita pela primeira vez na literatura, em 1898⁴, quando Kelly e Mac Callum chamaram-na de “pneumatúria”. O termo PE foi introduzido, em 1962, por Schultz e Klorfein⁵. Trata-se de uma condição rara e potencialmente fatal¹.

Epidemiologicamente, apresenta maior incidência no sexo feminino (5,9: 1)⁷ em torno da 5ª década de vida. Como fatores subjacentes; frequentemente apontados como responsáveis pelo seu desenvolvimento, encontram-se a glicemia elevada, a diminuição da perfusão tecidual, as alterações imunológicas do hospedeiro e a uropatia obstrutiva⁶. Destes, destaca-se a importante e estreita relação da doença com o diabetes *mellitus* (90%) e a obstrução do trato urinário (40%). Geralmente, demonstra acometimento unilateral, apresentando-se bilateralmente apenas em 5% a 10% dos casos. Em aproximadamente 50% dos casos, apresenta extensão extrarrenal².

Os dados clínicos observados nesse caso entram em consonância com a literatura, pois se trata de uma paciente do sexo feminino, logo após a 5ª década de vida, apresentando diabetes *mellitus* tipo 2 como comorbidade. Entretanto, não foi observada litíase no trato genitourinário no caso em questão.

Devido à raridade desta condição, observa-se ainda uma fisiopatogenia obscura e incerta⁶. Acredita-se que a somatória dos fatores descritos, crie as condições ambientais adequadas para o desenvolvimento da doença, nas quais os baixos níveis de oxigênio tecidual resultantes induzam o metabolismo anaeróbico das bactérias anaeróbicas facultativas, as quais iniciam a fermentação da glicose, com a produção de gás, que se acumula no trato genitourinário e adjacências, característica fundamental da doença⁶. O agente etiológico mais comum é a *Escherichia coli* (50% a 70%)^{8,9}, seguida pelo *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp* e raramente por anaeróbios⁹. Há também relatos de casos secundários a Salmonela do grupo D¹⁰ e *Candida albicans*¹¹. Nesse caso, embora os resultados da hemocultura e urocultura descritos, colhidos na admissão, não tenham apresentado crescimento bacteriano, o diagnóstico de PE se impõe, uma vez que os dados clínicos e radiológicos corroboram-no. O diagnóstico dessa condição é radiológico, após a demonstração, por métodos de imagem, da presença de gás no trato genitourinário⁷, associado à síndrome clínica condizente. Provavelmente, os resultados obtidos foram prejudicados devido à prescrição prévia de cefalosporina de 3ª geração em facultativo, sem a coleta de culturas antes do início da antibioticoterapia.

Clinicamente, a PE apresenta sinais e sintomas semelhantes à pielonefrite aguda grave, cursando com febre, toxemia, vômitos e dor lombar¹², usualmente evoluindo para sepse grave e choque séptico, caso a terapia não seja precoce e adequadamente instituída. Além disso, o desenvolvimento de trombocitopenia, insuficiência renal aguda, alterações do nível de consciência e do choque *per se*⁷, estão associados à pior prognóstico, sendo o aumento dos níveis séricos da creatinina, o preditor mais significativo¹².

O que se observa nesse caso, é que embora a paciente tenha apresentados sinais e sintomas característicos da doença, a evolução tornou-se favorável, uma vez que o diagnóstico foi firmado precocemente e a terapia adequadamente imposta, e nenhum dos fatores associados à pior prognóstico fora observado.

Segundo Michaeli e col.¹, variáveis como idade, sexo, níveis séricos de uréia e glicose, foram considerados como fatores de risco não relevantes. Em outro estudo, a proteinúria foi considerada fator de risco independente para pior prognóstico⁷.

O exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico é a tomografia computadorizada (CT) do abdômen, que permite ainda a classificação da doença conforme sua gravidade, além de estabelecer adequada avaliação prognóstica e melhor decisão terapêutica⁷. A radiografia simples de abdômen pode auxiliar no diagnóstico, embora apresente baixa sensibilidade (30%). Outra ferramenta útil é a ultrassonografia de rins e vias urinárias, principalmente para avaliação de obstrução das vias urinárias. Contudo, vale ressaltar, que o exame pode ser prejudicado pela interposição gasosa do cólon⁷. É importante salientar, que a presença de gás no trato genitourinário é altamente sugestiva de PE, porém não é patognômica, uma vez que uma série de situações pode mimetizar essa condição, como embolização de um tumor renal, traumatismos abertos, fístulas urodigestivas, explorações endourológicas⁶, dentre outras.

Atualmente, uma das classificações radiológicas mais utilizadas é a de Huang e Tseng⁷ que correlaciona os achados tomográficos com o respectivo valor prognóstico (Tabela 2). Segundo essa classificação, a paciente apresentava PE classe II o que já lhe reservava um melhor prognóstico segundo o descrito pelos mesmos autores.

Tabela 2 – Classificação tomográfica da pielonefrite enfisematosa⁷.

Classes	Achados
I	Presença de gás unicamente no sistema excretor
II	Presença de gás no parênquima renal, sem extensão para o espaço extrarrenal
IIIa	Extensão de gás ou abscesso para o espaço perirrenal
IIIb	Extensão de gás ou abscesso para o espaço pararrenal
IV	Pielonefrite enfisematosa bilateral ou pielonefrite enfisematosa em rim único

O tratamento da PE envolve o diagnóstico precoce e a adoção imperiosa de medidas adequadas, sendo considerada uma emergência terapêutica. Os cuidados intensivos, como suporte ventilatório, controle e estabilização hemodinâmica, manuseio hidroeletrólítico, controle glicêmico intensivo e instituição precoce de antibioticoterapia de amplo espectro, são fundamentais no desfecho clínico e prognóstico.

Contudo, habitualmente, trata-se de uma doença com manuseio terapêutico eminentemente cirúrgico. Huang e Tseng⁷ propuseram baseado na classificação tomográfica, o tratamento das classes I e II com a drenagem percutânea associada à antibioticoterapia, com ou sem desobstrução do trato urinário, geralmente com bom prognóstico. Já nas classes III e IV, a proposta terapêutica se baseou na presença de fatores de risco de mau prognóstico (trombocitopenia, insuficiência renal aguda, alterações do estado de consciência e choque). Na presença de menos de dois fatores de risco, os pacientes foram tratados com drenagem percutânea e antibioticoterapia (87% com sucesso terapêutico). Já nos que apresentavam dois ou mais fatores de risco, a opção dos autores foi a nefrectomia, devido ao risco inerente de pior desfecho clínico.

Embora em sua casuística Huang e Tseng⁷ tenham proposto a drenagem percutânea associada ao tratamento clínico como me-

lhor manuseio terapêutico para classe II da PE, no caso relatado, optou-se por tratamento clínico inicialmente, uma vez que a paciente apresentava sinais clínicos de estabilidade hemodinâmica, e que os cuidados intensivos adequados ao seu caso, associados à antibioticoterapia de amplo espectro, poderiam ser despendidos. Dessa forma, o que se observou foi uma evolução clínica favorável, com melhora completa do caso, apenas com o tratamento clínico, sem a necessidade de intervenção cirúrgica, o que acrescenta peculiaridade a esse caso, em consonância com alguns relatos na literatura¹³.

CONCLUSÃO

A PE é uma doença rara, contudo deve sempre ser lembrada como diagnóstico diferencial nos casos de pielonefrite aguda complicada, principalmente na presença de fatores de risco, como diabetes *mellitus* e a uropatia obstrutiva. A precocidade de seu diagnóstico e a instituição da terapêutica são fundamentais para o desfecho clínico favorável. Embora, a intervenção cirúrgica geralmente se faça necessária para resolução completa do caso, os avanços científicos na terapia intensiva e a crescente capacitação profissional no manejo do doente crítico permitem a condução e tratamento clínico de alguns casos selecionados com sucesso terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Michaeli J, Mogle P, Perlberg S, et al. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1984;131(2):203-8.
2. D'Ippolito G, Abreu Jr L, Borri ML, et al. Pielonefrite aguda: classificação, nomenclatura e diagnóstico por imagem. *Rev Imagem* 2005;27(3):183-94.
3. Schaeffer AJ. Infections of the urinary tract, In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, (editors). *Campbell's urology*. Philadelphia: Elsevier Science; 2002. p. 556-8.
4. Fujita S, Watanabe J, Reed Al, et al. Case of emphysematous pyelonephritis in a renal allograft. *Clin Transplant* 2005;19(4):559-62.
5. Schultz EH Jr, Klorfein EH. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1962;87:762-6.
6. Carvalho M, Goulão J, Monteiro C, et al. Pielonefrite enfisematosa: revisão da literatura a propósito de um caso clínico. *Acta Urol* 2006;23 (4):75-80.
7. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Inter Med* 2000;160(6):797-805.
8. Guvel S, Kilinc F, Kayaselcuk F, et al. Emphysematous pyelonephritis and renal amoebiasis in a patient with diabetes mellitus. *Int J Urol* 2003;10(7):404-6.
9. Bhansali A, Bhadada S, Shridhar C, et al. Concurrent emphysematous pyelonephritis and emphysematous cholecystitis in type 2 diabetes. *Australas Radiol* 2004;48(3):411-3.
10. Ngai HY, So HS, Que MB, et al. Emphysematous pyelonephritis associated with Salmonella. *Int J Urol* 2004;11(1):A66.
11. Johnson JR, Ireton RC, Lipsky BA. Emphysematous pyelonephritis caused by *Candida Albicans*. *J Urol* 1986;136(1):80-2.
12. Wan YL, Lo SK, Bullard MJ, et al. Predictors of outcome in emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1998;159(2):369-73.
13. Flores G, Nellen H, Magaña F, et al. Acute bilateral emphysematous pyelonephritis successfully managed by medical therapy alone: A case report and review of the literature. *BMC Nephrol* 2002;3(1):1-4.

Estafilococcia em paciente com tricoleucemia. Relato de caso*

Staphylococci in patient with hairy cell leukemia. Case report

Kleber Jordão de Souza¹, Vinícius de Freitas Tabox¹, Flávia Adriana Ferrari Giacomini², Rebeca Carvalho Bressa³, José Antonio Nascimento Bressa^{3,4}

*Recebido da Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Presidente Prudente, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A leucemia de células pilosas (LCP) é caracterizada clinicamente por esplenomegalia, pancitopenia e raramente acomete linfonodos. Nos casos mais graves de leucopenia a predisposição às infecções é mais acentuada. Apesar dos métodos diagnósticos para a LCP estarem bem estabelecidos, o objetivo deste estudo foi alertar para o fato de que infecções persistentes podem indicar imunossupressão, devendo portanto, lembrar da LCP como hipótese diagnóstica.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 47 anos, deu entrada no pronto-socorro com quadro clínico de estafilococcia. A cultura do material da punção mostrou a presença de *Staphylococcus aureus*. Foi realizado mielograma, cujo aspirado mostrou hipocelularidade global, a biópsia concluiu aplasia de medula óssea que em associação com a imuno-histoquímica mostrou um processo linfoproliferativo de células B, que sugeriu continuar a investigação. Posteriormente foi realizado a imunofenotipagem em painel proliferativo de sangue periférico com perfil positivo para: CD20**, cadeia leve lambda*, FMC-7, CD19, CD79b, IgM, IgD, CD11c**, CD25, CD200, CD22, CD103, CD123, CD45 e bcl-2, compatível com LCP.

CONCLUSÃO: Pacientes com neoplasias hematológicas são acometidos frequentemente por infecções bacterianas na corrente sanguínea, sendo o *Staphylococcus aureus* amplamente isolado nas hemoculturas.

Descritores: Infecções oportunistas, Leucemia de células pilosas, *Staphylococcus aureus*.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Hairy cell leukemia (HCL) is characterized clinically by splenomegaly, pancytopenia and the lymphonodes are rarely palpable. In more severe cases of leukopenia, predisposition to infections is more pronounced. Although the diagnostic methods for the HCL are well established, the objective of this study was to draw attention to the fact that persistent infections may indicate immunosuppression, and therefore remember the HCL as a diagnostic hypothesis.

CASE REPORT: Male patient, 47 year-old, was admitted to the hospital with clinical staphylococci. Material culture puncture showed the presence of *Staphylococcus aureus*. Myelogram was performed, which showed global hypocellular aspirate, the bone marrow biopsy concluded for bone marrow aplasia that in association with immunohistochemistry showed a lymphoproliferative process of B cell, which suggested keep the investigation. After that was performed a immunophenotyping panel of proliferative peripheral blood that showed a positive profile for: CD20**, lambda light chain**, FMC7, CD19, CD79b, IgM, IgD, D11c**, CD25, CD200, CD22, CD103, CD123, CD45 and bcl2, consistent with HCL.

CONCLUSION: Patients with hematological malignancies are often affected by bacterial infections in the bloodstream, where *Staphylococcus aureus* was largely isolated in blood cultures.

Keywords: Hairy cell persistent leukemia, Opportunistic infections, *Staphylococcus aureus*.

INTRODUÇÃO

A tricoleucemia ou leucemia de células pilosas (LCP) é uma doença linfoproliferativa crônica indolente de células B maduras¹, cujas células se apresentam morfológicamente de tamanho médio com muitas projeções citoplasmáticas, citoplasma basofílico, núcleo excêntrico e ovalado e a cromatina finamente granular².

A LCP é caracterizada clinicamente por esplenomegalia, pancitopenia³ e raramente acomete linfonodos⁴. Nos casos mais graves de leucopenia, a predisposição às infecções é mais acentuada, sendo a mais comum, a pneumonia seguida de insuficiência respiratória e septicemia, que é também a principal causa de morte⁵. Apesar de os métodos diagnósticos para a LCP estarem bem estabelecidos, o objetivo deste estudo foi alertar para o fato de que infecções persistentes podem indicar imunossupressão, devendo portanto, lembrar da LCP como hipótese diagnóstica.

1. Graduando de Medicina da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Presidente Prudente, SP, Brasil
2. Farmacêutica Pós-Graduada em Oncologia Clínica da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Presidente Prudente, SP, Brasil
3. Docente de Medicina da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Presidente Prudente, SP, Brasil.
4. Chefe do Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital Regional de Presidente Prudente. Presidente Prudente, SP, Brasil

Apresentado em 21 de setembro de 2011

Aceito para publicação em 04 de junho de 2012

Endereço para correspondência:

Dr. José Antonio Nascimento Bressa

Rua José Bongiovani, 700 – Cidade Universitária

19050-900 Presidente Prudente, SP.

Fone: (18) 3229-1000

E-mail: jabressa@hotmail.com; klehjs@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 47 anos, branco, deu entrada no pronto-socorro com queixa de astenia, adinamia e febre há 15 dias, apresentava-se em mal estado geral, ativo, lúcido e orientado no tempo e espaço, descorado ++, acianótico, anictérico, eupneico e taquicárdico (110 bpm), pressão arterial 120 x 80 mmHg e temperatura corpórea de 38,5° C.

Ao exame físico encontrou-se: hepatoesplenomegalia e nódulos no terço médio da coxa direita em região medial e região anterior do antebraço direito. Os exames laboratoriais: eritrócitos 2,05 M/ μ L, hemoglobina (Hb) 5,6 g/dL, plaquetas 32K/ μ L, leucócitos 0,5 K/ μ L, bilirrubina direta de 1,55 mg/dL e total de 2,73 mg/dL, a tomografia apresentou hepatomegalia homogênea, sendo o lobo direito medindo 213 mm (normal até 150 mm) e o lobo esquerdo 189 mm (normal até 120 mm), e esplenomegalia homogênea com volume de 7074mm³ (normal até 480mm³) com presença de linfonodos periesplênico. A ecografia dos nódulos: o nódulo do antebraço mediu 45 x 33 x 19 mm foi puncionado realizado cultura. Foi realizado a exérese do nódulo e debridamento do antebraço esquerdo (Figura 1). A cultura do material da punção mostrou a presença de *Staphylococcus aureus*. Foi realizado mielograma, cujo aspirado mostrou hipocelularidade global, a biópsia concluiu aplasia de medula óssea que em associação com a imuno-histoquímica mostrou um processo linfoproliferativo de células B, que sugeriu continuar a investigação. Depois disso foi realizado a imunofenotipagem em painel proliferativo de sangue periférico que mostrou o per-

fil positivo para: CD20**, cadeia leve lambda*, FMC-7, CD19, CD79b, IgM, IgD, CD11c**, CD25, CD200, CD22, CD103, CD123, CD45 e bcl-2, compatível com LCP (Tabela 1).

Tabela 1 – Imunofenotipagem em painel proliferativo de sangue periférico.

Perfil Imunofenotípico	
Positivo	CD20**, Cadeia Leve Lambda*, FMC-7, CD19, CD79b, IgM, IgD, CD11c**, CD25, CD200, CD22, CD103, CD123
Negativo	Cadeia Leve Kappa, CD5, CD3, CD4, CD8, CD56, CD10, CD38, CD23, IgG, IgA

* Moderada intensidade ** Alta intensidade

O paciente foi tratado com um ciclo de cladribina, administrado por infusão venosa contínua por sete dias na dose 0,09 mg/kg/dia (3,5 mg/m²/dia), e a evolução dos exames laboratoriais apresentados no gráfico 1.

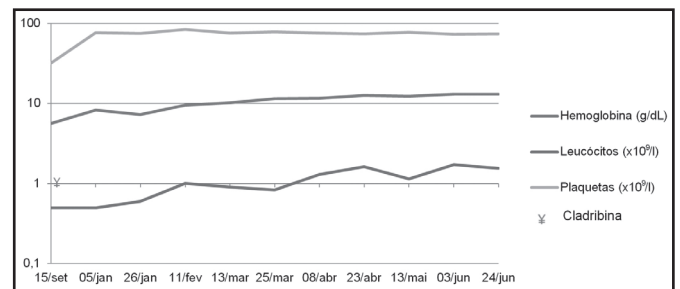


Gráfico 1 - Evolução dos exames laboratoriais.

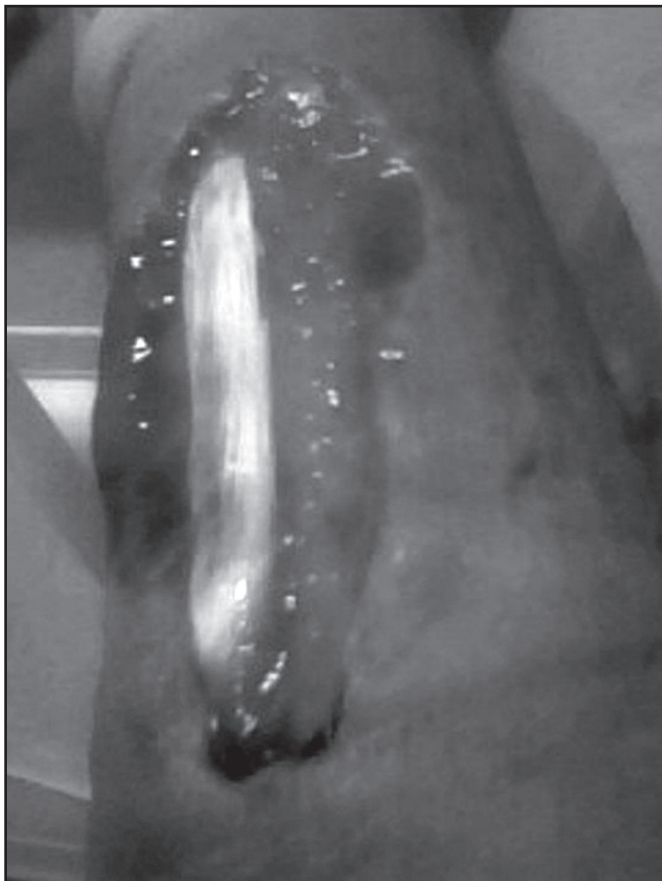


Figura 1 – Área de necrose em antebraço esquerdo após debridamento.

DISCUSSÃO

A LCP é caracterizada por anemia, neutropenia, monocitopenia e esplenomegalia, sendo que até 15% dos pacientes podem ter acometimento de linfonodos abdominais⁶, dados que conferem com a descrição do caso, inclusive quanto à presença de linfonodos periesplênicos.

Epidemiologicamente representa cerca de 2% a 3% de todas as leucemias do adulto⁴ acometendo mais homens (4:1), com idade média ao diagnóstico de 52 anos e caucasianos⁷ e, cuja etiologia permanece incerta, apesar de que teorias sugerem que a origem seja no centro germinativo, ou no pós-centro germinativo, ou ainda, derivado de células B da zona marginal esplênica, sendo a última, a mais aceita se levado em consideração o perfil imunofenotípico⁸.

A imunofenotipagem de células leucêmicas em citometria de fluxo, assim como os achados morfológicos em sangue periférico e na medula óssea fazem parte dos critérios diagnósticos de LCP. As células tumorais expressam marcadores de células B, como o CD19, CD22, CD79b e fortemente positivo para CD20 e a coexpressão de marcadores positivos como CD25, CD11c, CD103³ e FMC7⁹, e negativos para CD10, CD5 e CD23 estabeleceu o diagnóstico de LCP, conforme observado no perfil do presente caso (Tabela 1).

As complicações apresentadas pelo paciente decorrem principalmente das citopenias sendo a fadiga, letargia, fraqueza, hemorragias e predisposição às infecções variáveis de acordo com a gravidade do caso. As citopenias decorrem principalmente do hiperesplenismo e pelas citocinas liberadas pelas células pilosas na

medula óssea, induzindo a supressão da hematopoese¹⁰.

No caso descrito, as queixas principais foram compatíveis com as complicações mais frequentes¹⁰. Nos exames laboratoriais, a leucopenia foi mais severa do que a redução média descrita por Chatterjee¹¹ que mostrou a celularidade média de 3000/mm³ leucócitos (intervalo 800-17,400).

Pacientes com neoplasias hematológicas são acometidos frequentemente por infecções bacterianas na corrente sanguínea, e o perfil etiológico destas vem mudando nos países ocidentais de gram-negativas para positivas¹², sendo o *Staphylococcus aureus* amplamente isolado nas hemoculturas¹³.

De acordo com alguns autores, a contribuição do *S. aureus* em infecções na corrente sanguínea de pacientes com câncer varia de 11,44% à 12,6%, sendo o gênero *Staphylococcus* representante de 72,73% das infecções por Gram-positivas^{14,15} e muito prevalentes em todo o mundo no que se refere à infecções em tecidos moles, corrente sanguínea, pneumonias e pele¹⁶. Além disso, uma vez o *S. aureus* na corrente sanguínea, tem mecanismos próprios de produzir infecções à distância, como abscessos em praticamente todos os órgãos¹⁷. No caso descrito os abscessos foram na pele e músculo cursando com necrose (Figura 1).

Bennett, Vardiman e Golomb¹⁸ relatam a ocorrência de infecções oportunistas por patógenos intracelulares como micobactéria ou listeria em pacientes com LCP, sugerindo que a imunidade celular esteja prejudicada. Concordante, Netea¹⁹ sugere, através de experimentos ex-vivo, que a produção de IFN γ pelos pacientes portadores de LCP é prejudicada quando estimulada por alguns patógenos como o *Staphylococcus aureus*, permitindo esclarecer um defeito na atividade de células T e NK destes pacientes.

A presença da febre por tempo prolongado, neste caso, deve-se muito provavelmente à persistência da infecção por *Staphylococcus aureus* (isolados na punção), justificada pela incompetência imunológica imposta pelo próprio micro-organismo sobre o paciente comprometido pela LCP¹⁹.

CONCLUSÃO

Apesar de os métodos diagnósticos para a LCP estarem bem estabelecidos, este relato tem o objetivo de alertar para o fato de que infecções persistentes podem indicar imunossupressão, devendo, portanto, lembrar da LCP como hipótese diagnóstica.

REFERÊNCIAS

1. Kraut EH. Clinical manifestations and infectious complications of hairy-cell leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:33-40.
2. Gonsalez D, Oliveira JSR, Haapalainen E, et al. Hairy cell leukemia: a histo-cytochemical and ultra-structural study. *São Paulo Medical Journal/RPM* 1998;116(2): 1681-1685.
3. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. eds. *Pathology and Genetics of*

Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001. World Health Organization Classification of Tumours.

4. Goodman GR, Bethel KJ, Saven A. Hairy cell leukemia: An update. *Curr Opin Hematol* 2003;10:258-66.
5. David Filho WJ. Leucemia de Células Pilosas. In: Kowalski LP, Sabbaga J, Fogaroli RC, (editores). *Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia*. Fundação Antônio Prudente - Hospital A. C. Camargo. São Paulo: Âmbito Editores; 1996.
6. Polliack A. Hairy cell leukemia: biology, clinical diagnosis, unusual manifestations and associated disorders. *Rev Clin Exp Hematol* 2002;6:366-388. discussion 449-350
7. Malfuson JV, Gisserot O, Cremades S, et al. Hairy-cell leukemia: 30 cases and a review of the literature. *Ann Med Interne (Paris)* 2003;154:435-40.
8. Silva MCA, Yamamoto M. Tricoleucemia (Hairy Cell Leukemia). In: Figueiredo MS, Kerbauy J, Lourenço DM, coordenadores. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM: Hematologia*. Barueri: Editora Manole 1ª edição. 2011; 393-404.
9. Mori N, Murakami YI, Shimada S, et al. TIA-1 expression in hairy cell leukemia. *Mod Pathol* 2004;17:840-846.
10. Hoffman MA. Clinical presentations and complications of hairy cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006;20:1065-1073.
11. Chatterjee T, Panigrahi I, Mahapatra M, et al. Hairy cell leukemia: Clinical, pathological and ultrastructural findings in Asian-Indians. *Indian J Cancer* 2008;45:41-4
12. Lyytikäinen O, Lumio J, Sarkkinen H, et al. The Hospital Infection Surveillance team Nosocomial bloodstream infections in Finnish hospitals during 1999-2000. *Clin Infect Dis* 2002;35:e14-19
13. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36:e1103-1110
14. Prabhash K, Medhekar A, Ghadyalpatil N, et al. Blood stream infections in cancer patients: A single center experience of isolates and sensitivity pattern. *Indian J Cancer* 2010;47:184-8
15. Kumar P, Medhekar A, Ghadyalpatil NS, et al. The effect of age on the bacteria isolated and the antibiotic-sensitivity pattern in infections among cancer patients. *Indian J Cancer* 2010;47:391-6
16. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the western Pacific region for the SENTRY antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 2):S114-S32
17. Falcone M, Carfagna P, Cassone M, et al. *Staphylococcus aureus* sepsis in hospitalized neutropenic patients: retrospective clinical and microbiological analysis. *Ann Ital Med Int* 2002; 17:166-72
18. Bennett C, Vardiman J, Golomb H. Disseminated atypical mycobacterial infection in patients with hairy cell leukemia. *Am J Med* 1986;80:891-6.
19. Netea MG, Hoitink O, Kullberg BJ, et al. Defective interferon-gamma production in patients with hairy cell leukaemia *Neth J Med.* 2008 Sep;66(8):340-34.

Síndrome de Cushing subclínica relacionada à hipertensão arterial secundária e tireoidite autoimune. Relato de caso*

Subclinical Cushing's syndrome related to secondary hypertension and autoimmune thyroiditis. Case report

Fabiano Zaidan Borges¹, Rafael Vinícius Danieli², Aline de Araújo Naves², Lia Carolina Kretly², Lucinda Calheiros Guimarães³, Marco Aurélio de Almeida⁴, Osmar Eustáquio Ribeiro de Souza⁵

*Recebido do Departamento de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da Universidade de Uberaba. Uberaba, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A síndrome de Cushing (SC) subclínica é uma endocrinopatia rara, sobretudo quando causa de hipertensão arterial secundária, e cujo tratamento pode acarretar em autoimunidade tireoidiana. O objetivo deste estudo foi relatar um caso raro de hipertensão arterial secundária à SC subclínica e o surgimento de tireoidite autoimune após o tratamento do hipercortisolismo.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 45 anos, dislipidêmico, apresentava hipertensão arterial refratária há aproximadamente 15 anos, sem fenótipo típico de hipercortisolismo. Otimizou-se tratamento com quatro classes de anti-hipertensivos em dose máxima, sem resposta. A investigação etiológica da hipertensão secundária revelou hipercortisolismo, levando ao diagnóstico de SC subclínica. Devido ao ACTH suprimido foi realizada tomografia computadorizada de abdômen que revelou nódulo na adrenal direita, procedendo-se adrenalectomia. O exame anatomopatológico confirmou tratar-se de um adenoma. O paciente evoluiu com diminuição da necessidade de anti-hipertensivos, melhora do perfil lipídico e perda ponderal, no entanto, desenvolveu bócio e hipotireoidismo subclínico por tireoidite autoimune.

CONCLUSÃO: Destaca-se a necessidade de investigação agressiva da hipertensão secundária, além de mais pesquisas que avaliem a associação do tratamento do hipercortisolismo com o advento de autoimunidade tireoidiana.

Descritores: Adenoma, Hipertensão arterial, Hipotireoidismo, Síndrome de Cushing, Tireoidite autoimune.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Subclinical Cushing's syndrome (CS) is a rare endocrine disease. This rarity increases when subclinical CS causes complications such as secondary hypertension, which its treatments can lead to thyroidal autoimmunity. This study aims to report a rare case of arterial hypertension secondary to subclinical CS and the emergence of auto-immune thyroiditis after the treatment of the hypercortisolism.

CASE REPORT: A 45-year-old, male, dyslipidemic patient had been showing refractory arterial hypertension for about 15 years, without typical phenotype of hypercortisolism. The treatment was optimized with four classes of antihypertensive drugs in maximum dose, no response though. The etiologic investigation of the secondary hypertension revealed hypercortisolism, leading to the diagnosis of subclinical CS. Due to the ACTH suppression a computed tomography of the abdomen was performed. This revealed a nodule in the right adrenal, proceeding to an adrenalectomy. The anatomopathological confirmed it was an adenoma. The patient progressed with decrease in the need for antihypertensive drugs, improved lipid profile and weight loss. However, the patient has developed goiter and subclinical hypothyroidism due to auto-immune thyroiditis.

CONCLUSION: The study highlights the need for aggressive investigation of the secondary hypertension, along with more extensive research over the association between the treatments of the hypercortisolism with the advent of thyroid autoimmunity.

Keywords: Adenoma, Arterial hypertension, Autoimmune thyroiditis, Cushing's syndrome, Hypothyroidism.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) endógena é uma endocrinopatia rara, que resulta de secreção aumentada, persistente e inapropriada de cortisol, com perda do mecanismo de retroalimentação normal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do ritmo circa-

1. Professor Titular dos Departamentos de Endocrinologia/Metabologia e Clínica Médica da Universidade de Uberaba. Uberaba, MG, Brasil

2. Graduando no 11º Período do Curso de Medicina da Universidade de Uberaba. Uberaba, MG, Brasil

3. Professora e Médica Patologista do Departamento de Patologia da Universidade de Uberaba. Uberaba, MG, Brasil

4. Professor Titular do Departamento de Cardiologia da Universidade de Uberaba. Uberaba, MG, Brasil

5. Professor Titular do Departamento de Urologia da Universidade de Uberaba. Uberaba, MG, Brasil

Apresentado em 31 de outubro de 2011

Aceito para publicação em 03 de abril de 2012

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

Endereço para correspondência:

Fabiano Zaidan Borges

Rua São Sebastião, 550 – Centro

38060-350 Uberaba, MG.

Fone: (34) 3322-4111

E-mail: fabianozaidan@yahoo.com.br

diano de secreção do cortisol. Pode ser classificada em ACTH-dependente ou ACTH-independente. A primeira é causada por adenoma hipofisário (doença de Cushing - DC), secreção ectópica de ACTH (SEA) por tumor não hipofisário (carcinoma pulmonar de pequenas células, tumores carcinoides dos brônquios, timo e pâncreas, carcinoma medular da tireoide entre outros) e secreção ectópica de CRH. Já a segunda, decorre de adenoma ou carcinoma da adrenal, assim como de causas raras, como as hiperplasias macro e micronodulares da suprarrenal, além de estar associada a algumas síndromes, como a de displasia adrenal nodular pigmentada primária (complexo de Carney), síndrome de McCune-Albright e MEN1. Há, ainda, a SC exógena (ou iatrogênica), muito mais comum que a endógena, sendo causada pelo tratamento crônico com corticosteroides¹⁻⁶.

Dentre as etiologias de hipercortisolismo endógeno, as causas ACTH-dependentes predominam (80%). Dessas, 85% são DC em que preponderam os microadenomas hipofisários (menores que 10 mm) em relação aos macroadenomas, e 15% são representadas por tumor ectópico produtor de ACTH. Já as causas ACTH-independentes demonstram menor frequência (10% a 15% dos casos), sendo a prevalência de adenomas e carcinomas adrenais semelhante, com leve predomínio dos primeiros^{2,7,8}. Em relação ao gênero, há predomínio do sexo feminino nos casos de DC (74%) e tumores adrenais (62%). Em contraste, 66,6% dos pacientes com SEA são do sexo masculino⁹.

A excessiva produção de cortisol leva a um acometimento sistêmico, com o surgimento de diversos sinais e sintomas, dentre eles, ganho de peso, obesidade central, hipertensão, intolerância à glicose/diabetes, pleora facial, fâcies arredondadas, equimoses, pele fina, estrias violáceas (geralmente abdominais e com mais de 1 cm de largura), acne, hirsutismo, edema, depósitos interescapular e supraclavicular de gordura, aterosclerose, fraqueza muscular de predomínio proximal, osteopenia/fraturas, irregularidades menstruais, amenorreia, infertilidade, diminuição da libido em ambos os gêneros, letargia e depressão. Menos frequentemente, podem ocorrer dificuldades para resolução de feridas, infecções recorrentes, infecções intensas, exoftalmia, dor abdominal, cefaleia, lombalgias, litíase renal e hiperpigmentação^{1,10-12}. É importante, ainda, salientar que a gravidez associada à SC é quadro raro e está relacionada com hipertensão arterial grave em 64,6% dos casos, além de abortamento em 75%¹³, e que a hipertensão secundária, doença prevalente em 5% a 10% da população adulta, pode ser decorrente de SC¹⁴⁻¹⁷.

À revelia do amplo quadro clínico descrito, é possível a ocorrência de uma hiperprodução autônoma de cortisol, de leve intensidade, insuficiente para causar sinais clínicos específicos de hipercortisolismo, porém suficiente para levar a alterações bioquímicas detectáveis no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, dita SC subclínica (SCS). Tal entidade ocorre em incidentalomas adrenais com dinâmica do cortisol anormal e ausência de fenótipo característico de hipercortisolismo. A SCS, no entanto, tem sido associada à frequência elevada de hipertensão, obesidade central, intolerância à glicose, diabetes e hiperlipemia¹⁸⁻²⁰.

Destaca-se, ainda, uma correlação positiva entre o tratamento do hipercortisolismo endógeno com o surgimento de autoimunidade tireoideana, como evidenciam diversos estudos²¹⁻²⁵, nos quais houve um advento expressivo de tireoidite autoimune após a resolução do quadro de hipercortisolismo. Além disso, tais estu-

dos revelam maior prevalência de valores elevados de TSH após a cura da SC, em relação aos titulados com a doença ativa, além de maior prevalência de bócio em pacientes com SC quando comparados à população saudável.

O objetivo desse estudo foi, após revisão da literatura pertinente, relatar um caso raro de hipertensão arterial secundária à SCS por um adenoma suprarrenal e o surgimento de tireoidite autoimune após o tratamento do hipercortisolismo.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 45 anos, pardo, 88 kg, 1,73 m, manobrista, casado, procurou atendimento no ambulatório de Cardiologia e de Endocrinologia da Universidade de Uberaba, para investigação e tratamento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) refratária presente havia 15 anos. Negava diabetes *mellitus* (DM), dislipidemia ou cardiopatia. Negava uso crônico de corticoides. Estava em uso de captopril (100 mg) ao dia, hidroclorotiazida (50 mg) ao dia, propranolol (160 mg) ao dia, nifedipina de liberação prolongada (40 mg) ao dia e ácido acetilsalicílico (AAS) (100 mg), ao dia. Relatou dieta adequada (hipossódica) e etilismo social. Negou tabagismo e passado de infarto agudo do miocárdio (IAM), angina ou acidente vascular encefálico (AVE). Relatou história familiar importante para HAS.

Exame físico: fâcies atípica, mucosas sem alterações e índice de massa corpórea de 29,63 kg/m². Distribuição de gordura centrípeta. Ausculta cardíaca normal. Pressão arterial: 160 x 110 mmHg. Frequência cardíaca = 70 bpm. Ausência de edema. Pulsos simétricos e normopalpáveis. Abdômen: globoso, sem visceromegalias e sopros. Pele sem hiperpigmentação, estrias e equimoses. Presença de máculas acromicas nas mãos (vitiligo). Tireoide normal à palpação.

Houve vários ajustes na medicação anti-hipertensiva ao longo do acompanhamento cardiológico, chegando a usar, regularmente, doses máximas de enalapril, hidroclorotiazida, nifedipina de liberação prolongada e clonidina, não obtendo melhora do controle da PA, que se mantinha com média de 150 x 100 mmHg.

O mapeamento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) evidenciou que as porcentagens das medidas da PA sistólica e diastólica acima dos valores considerados normais foram de 97,2% e 87,5%, respectivamente.

Os exames laboratoriais mostraram: ácido úrico discretamente elevado; perfil lipídico desfavorável com elevação do colesterol total à custa de LDL e VLDL; HDL baixo e aumento de triglicérides; teste de tolerância à glicose normal, e função tireoideana sem alterações. Foram realizados, ainda, hemograma, ureia, creatinina, sódio e potássio, todos dentro dos padrões da normalidade (Tabela 1).

Iniciou-se investigação para HAS secundária, realizando-se exames laboratoriais de atividade plasmática da renina (APR), aldosterona, cortisol após supressão com 1 mg de dexametasona, cortisol livre urinário, normetanefrina e metanefrina urinárias, cortisol basal, ACTH, DHEA-S e testosterona basal. As medicações anti-hipertensivas foram suspensas duas semanas antes da coleta dos exames, visando não falsear a pesquisa de feocromocitoma e tumor produtor de aldosterona. Evidenciou-se uma não supressão após 1 mg de dexametasona oral às 23h do dia anterior ao exame, além de ACTH suprimido (Tabela 2).

A ultrassonografia abdominal não evidenciou alterações. O Doppler das artérias renais estava dentro da normalidade. A tomografia computadorizada de abdômen mostrou nódulo, na adrenal direita, compatível com adenoma de 3,0 x 2,7 x 2,7 cm nos maiores diâmetros e com 13 cm³ (Figura 1).

Foi realizada cirurgia videolaparoscópica com adrenalectomia total à direita. O resultado do exame anatomopatológico confirmou tratar-se de um adenoma suprarrenal²⁶ (Figuras 2, 3 e 4). No intraoperatório, foi introduzida hidrocortisona por via venosa para evitar insuficiência adrenal. No segundo dia, após liberação de dieta oral, foi substituída por prednisona. Seguiu-se a suspensão lenta do corticoide oral ao longo de 6 meses. Foi submetido à anticoagulação oral por 3 meses após a cirurgia, a fim de diminuir o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

Tabela 1 – Exames laboratoriais de rotina.

Exames	Resultados	Valores de Referência
Colesterol total	280 mg/dL	Alto: maior que 240 mg/dL
LDL-colesterol	212 mg/dL	Muito alto: maior que 190 mg/dL
HDL-colesterol	34 mg/dL	Normal: maior que 40 mg/dL
Triglicerídeos	171 mg/dL	Normal: <150 mg/dL
Ácido úrico	7,5 mg/dL	Normal: 2,5 a 7,0 mg/dL
Glicemia de jejum	95 mg/dL	Normal: <100 mg/dL
Glicemia 120min dextrosol	119 mg/dL	Normal: <140 mg/dL
TSH	2,04 mUi/mL	Normal: 0,4 a 4,0 mUi/mL
T4 livre	1,1 ng/dL	Normal: 0,8 a 1,8 ng/dL

Tabela 2 – Exames laboratoriais para investigação de hipertensão arterial secundária.

Exames	Resultados	Valores de Referência
Atividade plasmática da renina	0,1 ng/mL/h	Normal: 0,51 a 2,64 ng/mL/h
Aldosterona	0,4 ng/dL	Normal: 1,0 a 16,0 ng/dL
Cortisol após supressão com 1 mg dexametasona	12,4 µg/dL	Normal: inferior a 1,8 µg/dL
Cortisol urinário	233 µg/24h	Normal: 4,2 a 60 µg/24h
Normetanefrina	0,16 mg/g creat	Normal: menor que 0,41 mg/g creat
Metanefrina	0,08 mg/g creat	Normal: menor que 0,30 mg/g creat
Cortisol basal às 8h da manhã	12,3 µg/dL	Normal: 6 a 23 µg/dL
ACTH	5 pg/mL	Normal: até 46 pg/mL
DHEA-S	15 µg/dL	Normal: 95 a 530 µg/dL
Testosterona basal	549 ng/dL	Normal: 241 a 827 ng/dL

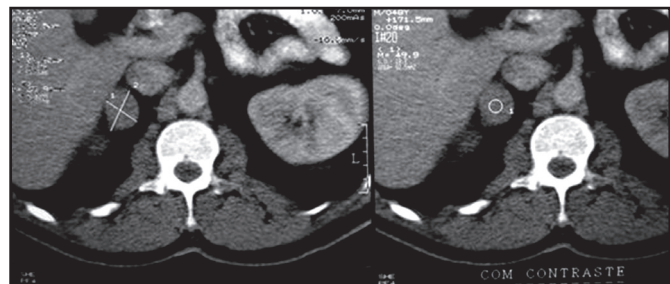


Figura 1 – Tomografia computadorizada de abdômen evidenciando nódulo na adrenal direita compatível com adenoma.

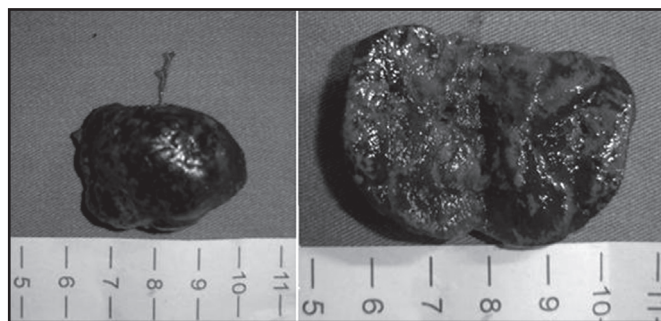


Figura 2 – Aspecto macroscópico do adenoma adrenal.

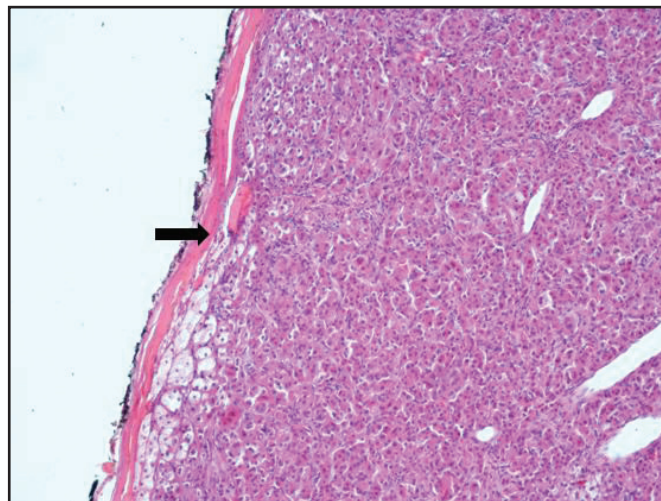


Figura 3 – Adenoma adrenal encapsulado (seta: cápsula fibrosa), coloração de HE, aumento de 100x.

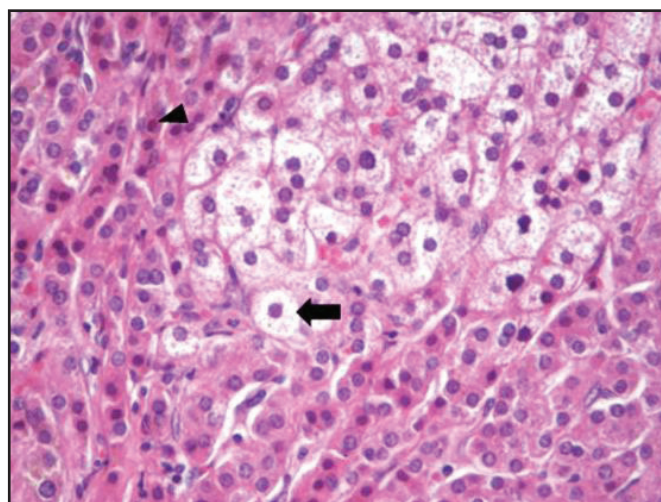


Figura 4 – Adenoma adrenal constituído de células claras, com abundantes lipídios intracitoplasmáticos (seta larga) e células com citoplasma eosinofílico (cabeça de seta).

As células são relativamente homogêneas, não apresentam atipias ou mitoses. Não há critérios histológicos de malignidade.

Seguiu em acompanhamento ambulatorial, com resposta satisfatória após a cirurgia, tendo reduzido, significativamente, a necessidade de medicações anti-hipertensivas, além de ter apresentado melhora do perfil lipídico e redução de 7 kg em seu peso.

Mais recentemente, apresentou bócio com aumento tireoidiano de 2 vezes, superfície irregular e consistência endurecida. O perfil laboratorial tireoidiano descrito na tabela 3 que evidencia elevação dos níveis de TSH e dos anticorpos antitireoidianos, e, ainda, T4 livre dentro dos limites da normalidade, levou ao diagnóstico de hipotireoidismo subclínico por tireoidite crônica autoimune de Hashimoto. Vale salientar que não havia evidência de doença tireoidiana antes do tratamento da SCS (Tabela 3).

Tabela 3 – Perfil laboratorial tireoidiano após o tratamento da síndrome de Cushing subclínica.

Exames	Resultados	Valores de referência
TSH	10,4 mUI/mL	Normal: 0,4 a 4,0 mUI/mL
T4 livre	0,87 ng/dL	Normal: 0,8 a 1,8 ng/dL
Anti TPO	1361,0 UI/mL	Normal: <10,0 UI/mL
Anti TG	36,0 UI/mL	Normal: <20,0 UI/mL

Após 4 semanas foram repetidos os exames de TSH e T4 livre para confirmação do hipotireoidismo subclínico. Os resultados foram: TSH 10,1 mUI/mL (VR: 0,4 a 4,0 mUI/mL) e T4 livre 0,91 ng/dL (VR: 0,8 a 1,8 ng/dL).

DISCUSSÃO

No presente caso, a suspeita de HAS secundária decorreu da idade de início da HAS e pelo fato de ser refratária à terapêutica com vários anti-hipertensivos. Durante o acompanhamento, diversos recursos foram disponibilizados para triagem das principais causas de HAS secundária, conforme indicado pela literatura^{16,27}. Destaca-se, nesse caso, a forma como o hipercortisolismo foi descoberto, unicamente através da investigação da causa da HAS.

A ultrassonografia abdominal com Doppler de artérias renais não revelou alterações, reduzindo a probabilidade de doença renovascular e de doença renal parenquimatosa como etiologias para a hipertensão refratária²⁷. Destaca-se que o nódulo na adrenal direita foi evidenciado com a tomografia computadorizada de abdômen, mas não com a ultrassonografia, o que pode ter ocorrido devido à distribuição centrípeta de gordura do paciente, assim como por possível interposição gasosa em alças intestinais. A ultrassonografia tem sensibilidade aproximada de 65% para tumores adrenais com 3 cm ou menos em seu maior diâmetro, como o do presente caso, e especificidade inferior a 60%. Por outro lado, a tomografia tem sensibilidade próxima a 100% para tais lesões. Além disso, a ultrassonografia é um método diagnóstico examinador dependente^{9,28,29}.

A medida da atividade plasmática da renina (APR) foi de 0,1 ng/dL, valor inferior à referência. Sabe-se que a diminuição da pressão de perfusão renal é o principal estímulo para a liberação de renina, de maneira que a hiperperfusão renal tem o efeito inverso, causando diminuição na liberação da renina, de forma que a diminuição da APR é causada, entre outros, por excesso de mineralocorticoides, sobrecarga salina e SC³⁰. Na mesma época, encontrou-se um valor inferior ao normal de aldosterona, explicado pelo fato de que, com níveis reduzidos de renina, ocorrerá, também, redução nos níveis de aldosterona. Além disso, o ACTH age diretamente na zona glomerulosa do córtex da suprarrenal, induzindo a secreção de aldosterona (em menor grau

do que o sistema renina-angiotensina-aldosterona). Com o hipercortisolismo de origem adrenal ocorre supressão do ACTH, contribuindo, assim, para os baixos níveis de aldosterona³¹. Os exames de triagem para feocromocitoma (metanefrina e normetanefrina em urina de 24 horas) evidenciavam níveis normais. As dosagens de cortisol após supressão com dexametasona e de cortisol livre urinário resultaram em valores superiores aos de referência, sugerindo hipercortisolismo. A dosagem de ACTH suprimida demonstrou SC ACTH-independente. Realizou-se tomografia computadorizada do abdômen, revelando nódulo na adrenal direita compatível com adenoma, confirmando o diagnóstico topográfico do hipercortisolismo. Após adrenalectomia à direita, o exame anatomopatológico confirmou tratar-se de um adenoma. Houve melhora na evolução clínica do paciente, reduzindo a necessidade de anti-hipertensivos, além de redução importante do peso, demonstrando que, no mínimo em parte, o quadro se devia ao hipercortisolismo.

Após a cirurgia o paciente recebeu anticoagulação oral por 3 meses visando reduzir o risco de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, uma vez que a SC está associada a um estado de hipercoagulabilidade, marcado por aumento plasmático do fator VIII e do fator de Von Willebrand, além de diminuição da capacidade fibrinolítica. Dessa forma, a anticoagulação profilática no pós-operatório tem demonstrado redução na morbidade e na mortalidade relacionadas a fenômenos tromboembólicos^{32,33}. Apesar de possuir um adenoma produtor de cortisol, o paciente não apresentava manifestações típicas da SC, como fâcies em lua cheia, gibosidade, estrias violáceas, DM, acne, entre outros, dificultando, assim, o diagnóstico. Houve, portanto, um longo intervalo entre o primeiro atendimento por HAS e o diagnóstico final de SC. A falta de fenótipo típico de hipercortisolismo permitiu enquadrá-lo na classificação de SCS.

A HAS secundária abrange cerca de 5% a 10% dos hipertensos¹⁴, dado possivelmente subestimado, já que não se pode excluir a possibilidade de casos semelhantes que sejam tardiamente ou nunca diagnosticados.

Outro ponto importante nesse caso diz respeito à função tireoidiana. Antes da adrenalectomia, não havia qualquer indício de doença tireoidiana. Com o findar da SCS, o paciente desenvolveu hipotireoidismo subclínico por tireoidite de Hashimoto. Houve, ainda, o surgimento de bócio. Esses achados correlacionam-se, positivamente, com o estudo de Niepomnische e col.²¹, no qual analisa um grupo de 59 pacientes com SC, dos quais 30,5% apresentaram bócio, 23,7%, hipotireoidismo subclínico e 8,4%, hipertireoidismo. No mesmo estudo, em um grupo de 41 pacientes com SC em que os anticorpos antitireoidianos foram avaliados, 56,1% apresentaram títulos aumentados. Além disso, no grupo em que os níveis dos anticorpos antitireoidianos foram mensurados antes e depois da resolução do hipercortisolismo, observou-se aumento dos títulos positivos de 26,7% para 86,7%, respectivamente, o que permitiu concluir que a resolução do hipercortisolismo parece aumentar o desenvolvimento de autoimunidade tireoideana. Colao e col.²², em estudo italiano com 20 pacientes com SC e 40 pacientes controle saudáveis, também encontrou resultados similares: títulos de anticorpos antitireoidianos em pacientes curados da SC significativamente maiores que os observados nos mesmos pa-

cientes durante a doença ativa e nos controles, revelando maior prevalência de tireoidite autoimune em pacientes com hipercortisolismo endógeno tratado. Também foram observados, nesse estudo, níveis significativamente mais baixos de TSH durante a SC ativa, e expressivamente mais altos após a cura da doença. Cione e col.²³, relataram o caso de uma mulher de 41 anos, que, após a resolução do hipercortisolismo causado pela doença de Cushing, desenvolveu autoimunidade tireoideana, e, com isso, evidenciou a necessidade de avaliar a função tireoidiana em pacientes com hipercortisolismo tratado, com o objetivo de identificar o possível aparecimento de doenças autoimunes da tireoide quando os níveis de cortisol são normalizados. Takasu e col.²⁴ já haviam descrito o advento de autoimunidade tireoidiana em 3 pacientes com SC, após a realização de adrenalectomia unilateral, devido a adenoma adrenal, assim como ocorreu com o paciente do presente caso. Os mesmos autores concluíram haver correlação positiva entre desenvolvimento de autoimunidade tireoidiana subclínica e diminuição dos níveis de cortisol, após tratamento da SC, destacando a necessidade de seguimento em longo prazo desses pacientes. Yamakita e col.²⁵ relataram caso semelhante, com o desenvolvimento de tireoidite autoimune silenciosa, após adrenalectomia unilateral para resolução de SC. Levando-se em conta os dados expostos, aparentemente é possível que o hipercortisolismo, mesmo endógeno, possa mascarar autoimunidade tireoidiana e, após a sua resolução, haver a plena expressão da doença na tireoide.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de HAS secundária continua sendo um desafio para a medicina atual, dada a maior prevalência de HAS essencial^{16,27}, o que leva a primeira a ser relegada para segundo plano, de forma que, frequentemente, o diagnóstico somente é confirmado após o paciente ter sido exposto aos efeitos deletérios da doença por tempo prolongado, sem que se descobrisse haver uma doença potencialmente curável.

Elucidar a etiologia da HAS secundária impõe-se como um desafio adicional, visto que há uma ampla gama de possibilidades, as quais demandam significativa diversidade de dispendiosos exames complementares. No caso da SC, o problema torna-se ainda maior, uma vez que se trata de uma endocrinopatia rara, e, portanto, causa ainda mais rara de HAS secundária, sobretudo nos casos com quadro subclínico como no presente caso. Enfatiza-se a necessidade de investigação agressiva de HAS secundária, quando há indícios da mesma, e até em situações como a descrita, em que o paciente não tinha muitos estigmas de doença ao exame físico.

É importante que os médicos estejam atentos quanto à possibilidade de associação de múltiplas endocrinopatias e as implicações de seus tratamentos, como o que provavelmente ocorreu no presente caso, em que o tratamento do hipercortisolismo desencadeou autoimunidade tireoideana. Deve-se fazer seguimento em longo prazo dos pacientes que tiveram hipercortisolismo tratado, inclusive com ênfase na função tireoidiana.

Por fim, acredita-se na necessidade de mais pesquisas, uma vez que a literatura é ainda limitada no que tange aos temas abordados neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Salgado LR. Síndrome de Cushing - Doença de Cushing. In: Corinho V, Petroianu A, Santana EM, et al. (editores). Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 739-47.
2. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Colégio Brasileiro de Radiologia. Diretriz Síndrome de Cushing Independente do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH). Brasília: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2008.
3. Silva RC, Huayllas MKP, Caetano MSS, et al. Córtex adrenal. In: Lopes AC, (editor). Tratado de Clínica Médica. 2ª ed. São Paulo: ROCA; 2009. p. 3387-417.
4. Dantas TR, Dantas AWCB, Camelo AA, et al. Síndrome de Cushing ACTH-independente por adenoma de supra-renal. Relato de caso. Rev Soc Bras Clin Med 2008;6(5):199-201.
5. Rollin GAFS, Czepielewski MA. Síndrome de Cushing: é possível simplificar e padronizar sua abordagem diagnóstica? Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47(4):368-80.
6. Rubatino Jr AC, Pereira RF, Benchimol I, et al. Doença de Cushing por macroadenoma hipofisário. Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48(6):909-12.
7. Willians GH, Dlury RG. Distúrbios do córtex supra-renal. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. (editores). Harrison Medicina Interna. 16ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. p. 2233-55.
8. Castro M, Moreira AC. Diagnóstico laboratorial da síndrome de Cushing. Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46(1):97-105.
9. Vilar L, Naves LA, Freitas MC, et al. Síndrome de Cushing endógena: Características clínicas-laboratoriais em 73 casos. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;46(1):566-74.
10. Nieman L, Cutler Jr GB. Cushing's syndrome. In: Besser M, Burger HG, Jameson JL, et al. (editors). Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995. p. 1741-69.
11. Loriaux DL. O córtex supra-renal. In: Goldman L, Ausiello D, (editores). Cecil Tratado de Medicina Interna. 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1642-51.
12. Moley JF, Wells SA. Glândulas hipófise e supra-renal. In: Townsend Jr CM, (editor). Sabiston Tratado de Cirurgia. As bases biológicas da prática cirúrgica moderna. 16ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 728-64.
13. Castro RF, Maia FFR, Ferreira AR, et al. HELLP Síndrome associada à síndrome de Cushing - Relato de dois casos. Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48(3):419-22.
14. Bortolotto LA, Praxedes JN. Hipertensão secundária. In: Nobre F, Serrano Jr CV, (editores). Tratado de cardiologia SOCESP. 1ª ed. Barueri: Manole; 2005. p. 486-505.
15. Póvoa R, Bombig MTN. Hipertensão secundária - origem renal e endócrina: diagnóstico e tratamento. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2008;18(2):122-34.
16. Sociedade Brasileira de cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. São Paulo; 2006.
17. Maques RG, Sanjuliani AF. Tratamento cirúrgico da hipertensão arterial secundária com origem na glândula supra-renal. Rev Col Bras Cir 2006;33(6):401-10.
18. Silva BCC, Baruqui Júnior AM, Barbosa VE, et al. Doença de Cushing subclínica: relato de três casos e revisão da literatura. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51(4):625-30.
19. Caetano MSS, Vilar L, Kater CE. Síndrome de Cushing subclínica em populações de risco. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51(8):1185-90.
20. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. Subclinical Cushing's syndrome.

- Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51(8):1272-9.
21. Niepomniszcze H, Pitoia F, Katz SB, et al. Primary thyroid disorders in endogenous Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147(3):305-11.
 22. Colao A, Pivonello R, Faggiano A, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity in patients successfully treated for Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 2000;53(1):13-9.
 23. Cione K, Pantaleoni M, Toschi E, et al. Exacerbation of autoimmune hypothyroidism after hemi-hypophysectomy in a patient with Cushing's disease. *Minerva Endocrinol* 1993;18(3):139-41.
 24. Takasu N, Komiya I, Nagasawa Y, et al. Exacerbation of autoimmune thyroid dysfunction after unilateral adrenalectomy in patients with Cushing's Syndrome due to an adrenocortical adenoma. *N Engl J Med* 1990;322(24):1708-12.
 25. Yamakita N, Sakata S, Hayashi H, et al. Silent thyroiditis after adrenalectomy in a patient with Cushing's syndrome. *Am J Med Sci* 1993;305(5):304-6.
 26. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al, (editors). *World Health Organization Classification of tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. IARC Press: Lyon; 2004.
 27. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. *VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão*. Arq Bras Cardiol 2010;95(1 Suppl.1):1-51.
 28. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews* 2004;25(2):309-40.
 29. Abrams HL, Siegelman SS, Adams DE, et al: Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: a prospective study. *Radiology* 1982;143:121-8.
 30. Rodrigues CIS; Almeida FA. Valor e limitações das dosagens de renina plasmática na prática clínica. *Rev Bras Hipertens* 2002;9(2):203-5.
 31. Okada H. Avaliação dos níveis de aldosterona e cortisol plasmáticos em condições normais de ingestão de sódio e potássio, após sobrecarga e depleção salina, em relação a postura e após estímulo com ACTH e angiotensina II. *Radioimunoensaio de aldosterona e cortisol plasmáticos [Dissertação e Tese]*. São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo; 1979.
 32. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2743-50.
 33. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3662-6.