

Fundada em 1989

Presidente

Antonio Carlos Lopes

Vice-Presidente

César Alfredo  
Pusch Kubiak

Secretário

Mário da Costa  
Cardoso Filho

1º Tesoureiro

Zied Rasslan

Diretores

Assuntos Internacionais

Flávio José Momburu Job

Proteção ao Paciente

Luiz José de Souza

Marketing e Publicidade

Maria de Fátima

Guimarães Couceiro

Sociedade Brasileira  
de Clínica Médica

Rua Botucatu, 572 - Conj. 112

04023-061 - São Paulo, SP

Fone: (11)5572-4285

Fax: (11)5572-2968

E-mail: sbcm@sbcm.org.br

Indexada nas

Bases de Dados

LILACS E LATINDEX

QUALIS B5-Medicina I

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

A RBCM não assume qualquer  
responsabilidade pelas opini-  
ões emitidas nos artigos

## Sumário

### EDITORIAL

1

#### Dez anos divulgando ciência

*Ten years disseminating science*

Antonio Carlos Lopes

### ARTIGOS ORIGINAIS

2

#### Constipação intestinal prediz o tempo de ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva

*Constipation predicts duration of mechanical ventilation in intensive care unit*  
Nara Aline Costa, Daniela Salate Biagioni Vulcano, Patrícia Maria Sales Polla, Sérgio Alberto Rupp de Paiva, Paula Schmidt Azevedo, Leonardo Antonio Mamede Zornoff, Marina Politi Okoshi, Marcos Ferreira Minicucci

6

#### Saúde, espiritualidade e religiosidade na visão dos estudantes de medicina

*Health, spirituality, and religiosity: medical students' views*

Diego Carter Borges, Gilberto Luppi dos Anjos, Leandro Romani de Oliveira, José Roberto Leite, Giancarlo Lucchetti

12

#### Comparação da morbimortalidade entre idosos vacinados e não vacinados contra Influenza

*A comparison of morbidity and mortality rates of elderly people vaccinated and unvaccinated against Influenza*

Leticia Regina Heidemann, Fabiana Schuelter-Trevisol, Danúbia Felipe Grassi de Paula Machado, Tatiana Martins, Daisson José Trevisol, Gilberto Ramos Sandin

17

#### Resposta da pressão arterial ao estresse agudo traumático em urgências ortopédicas

*Blood pressure response to acute traumatic stress in orthopedic emergencies*

Jose Raul Espinosa Cacho, Tiago Vilela Santos, Rafael Santos Gon

21

#### Análise comparativa entre dois escores na previsão de mortalidade em unidade terapia intensiva

*Comparative analysis between two scores in predicting mortality in intensive care unit*

Priscilla Nogueira Gomes Hissa, Marcelo Rocha Nasser Hissa, Paulo Sérgio Ramos de Araújo

27

#### Prevalência de automedicação e os fatores associados entre os usuários de um Centro de Saúde Universitário

*Prevalence of self-medication and associated factors among patients of a University Health Center*

José Antônio Cordero da Silva, Alzira Leite Gomes, João Paulo Santiago de Oliveira, Yan de Assis Sasaki, Bruno Tiago Barbosa Maia, Bianca Medeiros de Abreu

31

#### Meningites infecciosas em idosos: estudo de uma série de casos em hospital de referência

*Epidemiological and clinical profile of the infectious meningitis in the elderly: a study of cases series in a reference hospital*

José Alberto Alvarenga, Joaquim Caetano de Almeida, Cláudio Henrique Ribeiro Reimer

36

#### Correlação da aterosclerose cardíaca, intracraniana e renal

*Correlation of cardiac, intracranial, and renal atherosclerosis*

David Gonçalves Nordon, Bruno Keiji Okoshi, Aristeu de Almeida Camargo Neto, Rodrigo Rejtman Guimarães, Orlando Femozelli Rodrigues Júnior, José Roberto Maiello

43

#### Análise dos dados epidemiológicos dos laudos de carcinoma espinocelular

*Analysis of epidemiological data from the reports of squamous cell carcinoma*  
Caroline Somensi Barella, Luiz Felipe de Oliveira Blanco, Ayaka Yamane

### MEDICINA DE URGÊNCIA

48

#### Ventilação mecânica invasiva na sala de emergência: uma revisão para o clínico

*Invasive mechanical ventilation in the emergency room: a review for clinicians*  
Fernando Sabia Tallo, Leticia Sandre Vendrame, Renato Delascio Lopes, Antonio Carlos Lopes

### ARTIGOS DE REVISÃO

55

#### Adesão ao tratamento anti-hipertensivo: conceitos, aferição e estratégias inovadoras de abordagem

*Compliance to treatment for hypertension: concepts, measurement, and innovative approach strategies*

Marcos Vinícius Ribeiro dos Santos, Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Luana Borges Arraes, Danielle A.G. C., Oliveira, Luzidalva Medeiros, Magdala de Araújo Novaes

62

#### Aplicação de microRNAs na prática clínica

*Application of microRNAs in the clinical practice*

Mateus Mendonça Vargas, Renata Stolf-Moreira

67

#### Encefalopatias: etiologia, fisiopatologia e manuseio clínico de algumas das principais formas de apresentação da doença

*Encephalopathies: etiology, pathophysiology, and clinical management of some major forms of disease presentation*

Daniel Damiani, Natalia Laudanna, Caio Barril, Rafael Sanches, Natalie Schneider Borelli, Durval Damiani

75

#### O processo de tomada de decisão na prática clínica: a medicina como estado da arte

*The decision making process in clinical practice: medicine as a state of the art practice*

Guilherme Almeida Rosa da Silva

### RELATOS DE CASOS

80

#### Doença de Chagas congênita com manifestações pleomórficas. Relato de caso

*Congenital Chagas disease in adolescent with pleomorphic manifestations. Case report*

D'Julienne Ribas Alcântara de Brito Faria, Diogo Gontijo dos Reis, Nicollas Nunes Rabello, Neiffer Nunes Rabelo, Joaquim Domingos Soares, Fernando Sabia Tallo, Renato Dalascio Lopes, Daniel Rocha Rabelo

85

#### Síndrome de POEMS associada à doença de Castleman. Relato de caso e revisão da literatura

*POEMS syndrome associated with Castleman disease. Case report and literature review*

Leticia Elizabeth Augustin Czecko, Aliana Meneses Ferreira, Nicole Balster Romanzini, Ricardo Hohmann Camina, Eduardo dos Santos Paiva

89

#### Fibrose cística e glomeruloesclerose segmentar e focal. Relato de caso

*Cystic fibrosis and focal and segmental glomerulosclerosis. Case report*

Adriana Carvalho Bezerra, Fernanda Carvalho Bezerra, Lucas Machado Gomes de Pinho Pessoa, Antônio Luiz Carneiro Jerônimo

92

#### Líquen escleroso e atrófico em criança com história de abuso sexual. Relato de caso

*Lichen sclerosus et atrophicus in a child with history of sexual abuse. Case report*  
Amanda Braga Peixoto, Gabriele Medina Vilela, Aline Tanus Luz, Livia Grassini da Silva

94

#### Hérnia diafragmática congênita simulando derrame pleural. Relato de caso

*Congenital diaphragmatic hernia simulating pleural effusion. Case report*

Lucas Henrique Vieira, Caroline Del Castanhel, Livia Justen Tristão, Alessandra Guimarães, Cristiano da Silva Ribas

### PONTO DE VISTA

97

#### O clínico e a superespecialização

*Clinicians and their super-specialization*

Breno Figueiredo Gomes

### INFORME TÉCNICO

98

#### III Brasil Prevent / I América Latina

*III Brasil Prevent / I Latin America*

Sociedade Brasileira de Cardiologia

## Dez anos divulgando ciência

### *Ten years disseminating science*

---

A Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, que neste ano completa uma década de vida, foi conquista marcante da nossa entidade, cujos pilares fundamentais são a valorização do clínico, a relação médico-paciente e a democratização do conhecimento. Esta revista científica teve seu primeiro número publicado em março de 2003 e desde então vem sendo importante veículo para atualização dos clínicos de todo o país. Indexada pela base de dados LILACS, também faz parte do Latindex, que reúne artigos científicos oriundos das Américas, Caribe e Península Ibérica. Além disso, está passando por adaptações para que, em breve, possa integrar ainda a base de dados da Scielo e outras.

Durante esses 10 anos, a revista vem sofrendo reformulações no seu visual, a fim de ganhar mais leveza e modernidade na apresentação do conteúdo, sempre respeitando as normas estabelecidas para as publicações científicas. Esta edição, em particular, apresenta algumas importantes novidades. A própria capa, com novas cores e conceitos, traz impresso o sumário, cujo objetivo é facilitar a localização das informações internas.

Outro ponto a ser destacado é a ampliação do conselho editorial, que expandiu o seu *board* internacional contemplando mais especialidades e outros estados da Federação. E a partir de agora, os revisores da revista também passam a aceitar artigos originais, relatos de caso e artigos de revisão em inglês e espanhol.

Por fim, seguindo a meta de aumentar a qualidade e permitir uma seleção mais criteriosa de artigos originais, a revista, que até então era bimestral, passa ser publicada trimestralmente, inclusive em edição digital.

Com todas essas novidades, esperamos que a nossa tradicional revista se torne ainda mais referenciada no Brasil e no exterior como importante fonte de informação e atualização na área da Clínica Médica. Para que essa meta seja atingida, pedimos que todos colaborem enviando seus artigos científicos para publicação. Somente assim poderemos crescer com sustentabilidade e superar nossas expectativas.

*Antonio Carlos Lopes*  
Editor

# Constipação intestinal prediz o tempo de ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva\*

## *Constipation predicts duration of mechanical ventilation in intensive care unit*

Nara Aline Costa<sup>1</sup>, Daniela Salate Biagioni Vulcano<sup>2</sup>, Patrícia Maria Sales Polla<sup>3</sup>, Sérgio Alberto Rupp de Paiva<sup>4</sup>, Paula Schmidt Azevedo<sup>4</sup>, Leonardo Antonio Mamede Zornoff<sup>4</sup>, Marina Politi Okoshi<sup>4</sup>, Marcos Ferreira Minicucci<sup>4</sup>

\*Recebido da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP). Botucatu, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Estudos recentes têm identificado a constipação intestinal (CI) como fator prognóstico independente na evolução de pacientes críticos e mostrado que seu tratamento pode resultar em melhor prognóstico. O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência de CI em pacientes com nutrição enteral internados em unidade de terapia intensiva (UTI) e sua associação com o tempo de ventilação mecânica (VM), de internação e a mortalidade.

**MÉTODO:** Foram incluídos prospectivamente 26 pacientes de ambos os sexos, acima de 18 anos, com uso de dieta enteral de forma exclusiva por no mínimo três dias durante a internação na UTI, de novembro de 2011 a janeiro de 2012. Foram registrados dados demográficos, diagnósticos, dias em VM, duração da terapia de nutrição enteral, hábito intestinal e desfecho clínico.

**RESULTADOS:** A idade média dos pacientes foi  $60,5 \pm 18,7$  anos, sendo que 50% eram homens. O tempo de VM foi de  $9,0 \pm 7,3$  dias e a mediana do tempo de internação na UTI foi de 13,0 (7,0-18,0) dias. Os pacientes constipados ( $n = 13$ ; 50%) demoraram mais tempo para atingir a meta nutricional prescrita. Além disso, apresentaram tempo de VM duas vezes maior que os sem constipação. Em análise de regressão linear para predição de tempo de VM, a constipação foi preditora de maior tempo de VM, mesmo após ajuste por gênero e gravidade ( $p = 0,043$ ). No

entanto, a CI não esteve associada ao tempo de internação na UTI ou ao óbito.

**CONCLUSÃO:** A presença de CI em pacientes críticos é preditora de maior tempo de VM. Portanto, a criação e implantação de protocolos para o seu tratamento na UTI é de fundamental importância.

**Descritores:** Constipação intestinal, Paciente crítico, Ventilação mecânica.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Recent studies have demonstrated that intestinal constipation (IC) is an independent prognostic factor in critically ill patient's evolution. In addition, constipation treatment can result in better outcome. The purpose of this study is to evaluate the incidence of IC in intensive care unit (ICU) patients receiving enteral nutrition, and its association with duration of mechanical ventilation (MV) and length of stay, and mortality in ICU.

**METHOD:** We prospectively evaluated 26 patients of both genders, older than 18 years, exclusively receiving enteral nutrition for at least three days who were admitted to an ICU from November/2011 to January/2012. Demographic data, diagnosis, duration of MV and enteral nutrition, bowel habits, and outcomes were registered.

**RESULTS:** Patients' average age was  $60.5 \pm 18.7$  years old, and 50% were male. Duration of MV was  $9.0 \pm 7.3$  days and median length of ICU stay was 13.0 (7.0-18.0) days. Patients with constipation ( $n = 13$ , 50%) took longer time to meet nutritional requirements. In addition, duration of MV was twofold higher in IC patients compared to non-IC patients. In linear regression analysis for prediction of MV time, IC was a predictor of longer duration of MV, even after adjustment for gender and illness severity ( $p = 0.043$ ). However, IC was not associated with length of stay in ICU or mortality.

**CONCLUSION:** The presence of constipation in critically ill patients predicts longer duration of MV. Therefore, creation and implementation of clinical protocols for IC treatment is of fundamental importance.

**Keywords:** Critically ill patients, Intestinal constipation, Mechanical ventilation.

### INTRODUÇÃO

A constipação intestinal (CI) é complicação comumente identificada entre pacientes críticos. Estes são mais suscetíveis à CI

1. Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu, SP, Brasil.

2. Nutricionista do Serviço Técnico de Nutrição e Dietética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista. (FMB-UNESP) Botucatu, SP, Brasil.

3. Médica Intensivista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP). Botucatu, SP, Brasil.

4. Docente do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu, SP, Brasil.

Apresentado em 24 de maio de 2012.

Aceito para publicação em 13 de setembro de 2012.

Endereço para correspondência:

Dr. Marcos Ferreira Minicucci

Rubião Júnior s/n

18618-970 Botucatu, SP.

Fone: (14) 3822-2969 – Fax: (014) 3822-2238

E-mail: minicucci@fmb.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

por vários fatores, entre os quais se destacam limitação ao leito, processo inflamatório, presença de choque, desidratação e distúrbios eletrolíticos, uso de sedativos, opioides, bloqueadores neuromusculares e fármacos vasopressores<sup>1,2</sup>. A incidência de CI em pacientes críticos varia de 5% a 83%, possivelmente pela grande diversidade dos critérios diagnósticos de CI nessa população<sup>1-5</sup>. Segundo as diretrizes da Associação Americana de Gastroenterologia, a CI é definida como frequência de eliminação de fezes menor que três vezes por semana, sensação de esvaziamento retal incompleto, fezes endurecidas, esforço para eliminação ou necessidade de toque para esvaziamento retal<sup>6</sup>. No paciente sedado, a avaliação do hábito intestinal é ainda mais complicada, já que o peso e a consistência das fezes são de difícil e desagradável medição<sup>7</sup>. Além disso, há dificuldade para identificar os principais sinais e sintomas da CI como náuseas, distensão e dores abdominais nos pacientes críticos.

A interrupção diária da sedação nos pacientes em ventilação mecânica (VM) e a adoção de medidas de conforto não farmacológicas podem reduzir o uso de sedativos e opioides e, assim, reduzir a incidência de CI nos pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>8</sup>.

A CI pode levar a complicações como distensão abdominal, vômitos, agitação, obstrução e até perfuração intestinal<sup>9</sup>. Recentemente, estudos têm identificado a CI como fator prognóstico independente na evolução de pacientes críticos e mostrado que o seu tratamento pode resultar em melhor prognóstico<sup>8</sup>.

Mostafa e col.<sup>1</sup> observaram correlação positiva entre falha no desmame da VM e CI. van der Spoel e col.<sup>4</sup> observaram resultado semelhante, além de menor tempo de internação entre os pacientes que apresentaram evacuação nos primeiros seis dias de internação. No entanto, as informações sobre o tema são escassas e a exata relação entre CI e variáveis prognósticas em pacientes internados em UTI permanece por ser determinada.

O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência de CI em pacientes com nutrição enteral internados em UTI e sua associação com o tempo de VM, de internação e mortalidade na UTI.

## MÉTODO

Trata-se de estudo prospectivo, realizado na UTI do Pronto Socorro (PS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista, durante o período de novembro de 2011 a janeiro de 2012.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, acima de 18 anos, com uso de dieta enteral de forma exclusiva, por no mínimo, três dias durante a internação na UTI. Vinte e seis pacientes foram incluídos na pesquisa, sendo registrados dados demográficos, diagnóstico, dias em VM, duração da terapia de nutrição enteral, hábito intestinal e desfecho clínico. Foi considerado constipado o paciente que permaneceu por mais de três dias sem evacuar<sup>6</sup>.

Os dados foram apresentados em média e desvio-padrão ou mediana e percentis 25% e 75%. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher. As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney quando apresentaram distribuição não paramétrica, e pelo teste *t* de Student quando apresentaram distribuição paramétrica. Para avaliar a associação entre constipação e mortalidade, utilizou-se regres-

são logística uni e multivariada. Para avaliar a associação entre constipação, tempo de VM e de internação, utilizou-se regressão linear múltipla. Nas análises de regressão múltipla, os dados foram ajustados pelo gênero e valores do índice de gravidade de acordo com *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II). O nível de significância adotado foi de 5%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, protocolo nº 4063-2011.

## RESULTADOS

Foram avaliados 26 pacientes em uso de dieta enteral de forma exclusiva, por no mínimo três dias, durante a internação na UTI. A idade média dos pacientes foi 60,5 ± 18,7 anos, sendo que 50% eram homens. Em relação aos diagnósticos dos pacientes internados, as doenças mais frequentes foram: doenças cardiovasculares 31%, doenças neurológicas 23% e sepse 23%. O tempo de VM foi de 9,0 ± 7,3 dias. Apenas um paciente não necessitou de suporte ventilatório mecânico e foi excluído das análises de regressão múltipla. Todos os pacientes em VM receberam opioides e benzodiazepínicos para sedação. A mediana do tempo de internação na UTI foi de 13,0 (7,0 - 18,0) dias.

Os dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados estão apresentados na tabela 1. Metade dos pacientes apresentou CI. Não houve diferença em relação aos valores do APACHE II entre os grupos com e sem CI. No entanto, os pacientes com CI apresentaram tempo de VM aproximadamente duas vezes maior que os sem constipação. Além disso, os pacientes constipados permaneceram maior tempo internados na UTI (Tabela 1).

Os pacientes constipados demoraram mais tempo para atingir a meta prescrita do suporte nutricional; no entanto, no período de internação, receberam mais calorias, proteínas e fibras quando comparados àqueles pacientes sem constipação (Tabela 2).

Na análise de regressão linear para predição de tempo de VM, a constipação continuou preditora de maior tempo de VM (coeficiente: 6,34; erro-padrão: 2,91; *p* = 0,043), mesmo após ajuste por gênero e gravidade (APACHE II). Na análise univariada, o tempo de internação na UTI foi maior no grupo com CI (*p* =

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos dos pacientes (n = 26).

Variáveis	Constipação		Valor de <i>p</i>
	Não (n = 13)	Sim (n = 13)	
Homens, % (n°)	53,8 (7)	46,2 (6)	1,00
Idade (anos)	60,0 ± 22,8	61,0 ± 14,3	0,90
APACHE II	19,2 ± 9,0	14,6 ± 5,4	0,16
HAS, % (n°)	23,1 (3)	38,5 (5)	0,67
DM tipo 2, % (n°)	0 (0)	23,1 (3)	0,22
Peso, (kg)	64,3 ± 13,3	62,1 ± 16,6	0,71
Pós-operatório, % (n°)	23,1 (3)	23,1 (3)	1,00
Internação UTI, (dias)	11,0(4,8-30,0)	15,0(12,5-24,8)	0,007
Dias de VM, (dias)	5,7 ± 4,9	12,2 ± 8,0	0,02
Óbito, % (n°)	53,9 (7)	61,5 (8)	0,69

APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; VM = ventilação mecânica.

Dados expressos em média ± desvio-padrão e mediana e percentis (25%-75%).

Tabela 2 – Dados nutricionais dos pacientes (n = 26).

Variáveis	Constipação		Valor de p
	Não (n = 13)	Sim (n = 13)	
Período em jejum (dias)	2,0 (1,0-3,3)	3,0 (2,8-4,3)	0,09
TID (dias)	2,0 (1,0-2,3)	2,0 (1,0-2,3)	0,55
TAM, (dias)	0,0 (0,0-3,0)	3,0 (2,8-3,3)	0,03
Dias dose plena (%)	0,0 (0,0-60,0)	57,1 (39,6-75,8)	0,04
Dias NPR, (dias)	2,0 (0,0-7,3)	6,0 (4,8-12,5)	0,02
MCP (Kcal/kg)	16,3 ± 6,3	21,0 ± 5,5	0,05
MCR (Kcal/kg)	12,4 ± 7,6	18,8 ± 5,9	0,03
MPP (g/kg)	0,8 ± 0,3	1,2 ± 0,4	0,02
MPR (g/kg)	0,7 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,02
MFR (g)	8,2 ± 4,5	14,0 ± 3,7	0,001
> 10 g F /dia, (%)	33,3 (25,0-65,6)	71,4 (57,5-87,1)	0,04

TID = tempo iniciar dieta enteral; TAM = tempo atingir metas calóricas e proteicas; NPR = necessidade diária prescrita recebida; MCP = média calórica diária prescrita; MCR = média calórica diária recebida; MPP = média proteica diária prescrita; MPR = média proteica diária recebida; MFR = média de fibra diária recebida; F = fibras.

Dados expressos em média ± desvio-padrão e mediana e percentis (25%-75%).

Tabela 3 – Regressão logística para predição de mortalidade.

	Odds ratio	IC 95%	Valor de p
Constipação	1,714	0,339-8,676	0,515
Constipação*	3,387	0,383-29,967	0,273

\*Ajustado por gênero e APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*).

0,007). No entanto, quando ajustada pelo gênero e APACHE II, a constipação não esteve associada ao tempo de internação na UTI (coeficiente: 10,12; erro-padrão: 5,64; p = 0,091).

Na análise de regressão logística para predição de mortalidade, a constipação não foi preditora da mortalidade durante a internação na UTI, mesmo após ajuste pelo gênero e APACHE II (p = 0,273) (Tabela 3).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, a presença de CI foi preditora de maior tempo de VM. Assim como outros estudos em UTI, os diagnósticos de sepse e doenças cardiovasculares foram os mais prevalentes na presente casuística<sup>10</sup>. Além disso, a gravidade dos pacientes, avaliada pelo escore APACHE II, foi semelhante à encontrada por Caldeira e col.<sup>11</sup>. A evacuação do paciente crítico é de difícil caracterização, principalmente devido aos diferentes critérios utilizados para definição da CI, associados à difícil avaliação do peso e consistência das fezes<sup>9,12</sup>. No entanto, a monitorização da motilidade intestinal por meio da frequência de evacuações é facilmente mensurável, não oferece riscos à saúde e, quando acompanhada de forma contínua, pode minimizar e até prevenir o desenvolvimento de alterações gastrointestinais e suas complicações no paciente grave.

Devido à dificuldade na padronização de critérios para definição de CI e a ausência de protocolos para seu tratamento na maioria das UTI, há grande variação em sua incidência. Dos 26 pacien-

tes analisados, 13 apresentaram CI. Apesar de a incidência ser elevada, ela foi inferior à encontrada por Mostafa e col.<sup>1</sup>, que evidenciou CI em 83% dos pacientes avaliados. Além disso, nesse estudo, 42% dos pacientes apresentaram dificuldade para o desmame da VM.

É interessante observar que, no presente estudo, os pacientes constipados apresentaram maior tempo de VM, mesmo quando este foi ajustado pelo gênero e gravidade da doença. O aumento do tempo de VM nos pacientes constipados pode ser explicado pela distensão abdominal e elevação da pressão intra-abdominal. A distensão abdominal pode dificultar a movimentação do diafragma, diminuir a complacência pulmonar e aumentar o trabalho respiratório. Além disso, o aumento da pressão intra-abdominal eleva a pressão intratorácica e pleural, podendo gerar edema pulmonar e áreas de atelectasia. Pacientes com hipertensão intra-abdominal podem necessitar de pressão expiratória final positiva (PEEP) mais elevada, favorecendo assim, maior tempo de VM.

Em relação à terapia nutricional, em ambos os grupos, a dieta enteral foi introduzida precocemente. Segundo Nassar, da Silva e de Cleve<sup>5</sup>, a nutrição enteral precoce exerce efeito protetor na mucosa intestinal, diminuindo a incidência de CI. No grupo CI, o tempo para atingir a quantidade de dieta prescrita foi maior que nos pacientes não constipados; entretanto, nos pacientes constipados, foi possível manter a administração da quantidade prescrita por mais dias. Este fato pode ser justificado pela maior permanência dos pacientes constipados na UTI, recebendo, conseqüentemente, a nutrição enteral por mais tempo. Em adição, o grupo CI também recebeu maior quantidade de fibras, com diferença estatisticamente significativa em relação aos não constipados.

Outro fato importante de ser ressaltado é que a dieta enteral utilizada contém *mix* de fibras alimentares. Mesmo assim, a média de ingestão de fibras em ambos os grupos não atingiu a recomendação mínima diária de 25 g e 38 g de fibras para mulheres e homens, respectivamente<sup>13</sup>.

Apesar de alguns estudos terem identificado a CI como fator prognóstico na evolução de pacientes críticos, no presente estudo, assim como nos estudos<sup>1,5</sup>, a CI não foi preditora de mortalidade na UTI. Em relação ao tempo de internação na UTI, apesar de os pacientes constipados ter permanecido maior tempo na UTI, essa diferença perdeu a significância estatística quando o resultado foi corrigido pelo gênero e a gravidade da doença.

Finalmente, o presente estudo deve ser analisado considerando-se potenciais limitações. A principal limitação é o pequeno número de pacientes incluídos no estudo. No entanto, apesar do tamanho amostral reduzido, a CI foi preditora do tempo de VM. Outro aspecto a ser considerado é que os pacientes são provenientes de um único centro. Assim, outros estudos com número maior de pacientes devem ser realizados para corroborar os presentes resultados.

## CONCLUSÃO

A presença de CI em pacientes utilizando dieta enteral na UTI é preditora de maior tempo de VM. Portanto, a criação e implantação de protocolos para o tratamento da constipação na UTI é de fundamental importância.

## REFERÊNCIAS

1. Mostafa SM, Bhandari S, Ritchie G, et al. Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br J Anaesth*. 2003;91(6):815-9.
2. van der Spoel JI, Oudemans-van Straaten HM, Kuiper MA, et al. Laxation of critically ill patients with lactulose or polyethylene glycol: a two-center randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2726-31.
3. Asai T. Constipation: does it increase morbidity and mortality in critically ill patients? *Crit Care Med*. 2007;35(12):2861-2.
4. van der Spoel JI, Schultz MJ, van der Voort PH, et al. Influence of severity of illness, medication and selective decontamination on defecation. *Intensive Care Med*. 2006;32(6):875-80.
5. Nassar AP Jr, da Silva FM, de Cleva R. Constipation in intensive care unit: Incidence and risk factors. *J Crit Care*. 2009;24(4):630.e9-12.
6. Locke GR 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1761-6.
7. Wald A. Approach to the constipated patient. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, et al (editors). *Textbook of gastroenterology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Lippincott Williams Wilkins; 1999. p. 910.
8. Azevedo RP, Freitas FGR, Ferreira EM, et al. Constipação intestinal em terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(3):324-31.
9. Dorman BP, Hill C, McGrath M, et al. Bowel management in the intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs*. 2004;20(6):320-9.
10. Cordeiro da Rocha AS, de Araújo MP, Campos A, et al. Circadian rhythm of hospital deaths: comparison between intensive care unit and non-intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(5):529-33.
11. Caldeira VM, Silva Júnior JM, Oliveira AM, et al. Criteria for patient admission to an intensive care unit and related mortality rates. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(5):528-34.
12. Oliveira SC, Pinto-Neto AM, Conde DM, et al. Constipation in postmenopausal women. *Rev Assoc Med Bras*. 2005;51(6):334-41.
13. The National Academy Press. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients) (2005)*. Food and Nutrition Board. Disponível em: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=10490](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10490). Acesso:13/06/11.

# Saúde, espiritualidade e religiosidade na visão dos estudantes de medicina\*

## Health, spirituality, and religiosity: medical students' views

Diego Carter Borges<sup>1</sup>, Gilberto Luppi dos Anjos<sup>2</sup>, Leandro Romani de Oliveira<sup>3</sup>, José Roberto Leite<sup>4</sup>, Giancarlo Lucchetti<sup>5</sup>

\*Recebido da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Jundiaí, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Diversos estudos demonstram relações entre espiritualidade/religiosidade e saúde, porém esses conceitos não são consensuais. Objetiva-se compreender quais são os conceitos de espiritualidade trazidos pelos estudantes de medicina e sua relação com a religiosidade.

**MÉTODO:** Aplicou-se um questionário aos discentes de uma escola médica brasileira contendo: conceito de espiritualidade; relação entre “saúde e espiritualidade” e a religiosidade de cada estudante. Comparou-se então o grau de religiosidade dos estudantes frente aos conceitos trazidos por meio dos testes de Qui-quadrado e Mann-Whitney.

**RESULTADOS:** Dos 210 estudantes avaliados, a espiritualidade foi conceituada principalmente como “crença em algo transcendente à matéria”, “crença e relação com Deus / religiosidade” e “busca de sentido e significado para a vida humana”. O assunto

foi correlacionado com “humanização da medicina” e “interferência positiva/negativa da religiosidade na saúde”. As dimensões de religiosidade dos alunos moldaram o modo de entender esses conceitos de forma significativa.

**CONCLUSÃO:** O presente estudo traz uma reflexão da falta de homogeneidade obtida por estudantes de medicina frente a conceitos e relações entre espiritualidade e medicina. Essa falta de homogeneidade é um passo importante no intuito de ampliar a discussão do assunto no âmbito da graduação médica, para que o estudante possa ter contato com esses valores e criar uma visão própria sobre o tema, visando uma abordagem mais integrativa do paciente.

**Descritores:** Educação médica, Espiritualidade, Medicina, Religião e medicina.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Several studies have shown a relation between spirituality/religiosity and health; however, there is no consensus on these definitions. This study aims to understand medical students' concepts regarding spirituality, and if their religiosity can influence these concepts.

**METHOD:** A questionnaire was given out to students from a Brazilian medical school including: definition of spirituality, connection between “spirituality and health” and each student's religiosity. For a comparison between students' religiosity and the concepts, Chi-square and Mann-Whitney tests were used.

**RESULTS:** From 210 students evaluated, spirituality was predominantly defined as “transcendent belief”, “belief and relation with God/religiosity” and “search for meaning to human life”. Spirituality and health were associated with “humanization of medicine” and “positive or negative influence of religiosity on health”. In addition, students' dimensions for religiosity significantly influenced the way they understand these concepts.

**CONCLUSION:** This study brings a reflection over the lack of a uniform concept among medical students regarding spirituality and health. This lack of homogeneity is an important step to expand the discussion of this subject in the medical education, so that the students have contact with these values and create their own view about it, aiming at a more integrative approach of the patient.

**Keywords:** Medical education, Medicine, Religion and medicine, Spirituality.

1. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Jundiaí, SP, Brasil.
2. Professor Adjunto Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina de Jundiaí; Médico pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; Mestrado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo e Doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
3. Médico pelo Centro Universitário Lusíada, Santos, SP, Brasil; Especialista em Medicina Comportamental e em Medicina Chinesa – Acupuntura pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Mestrando em Psicobiologia pela UNIFESP. Jundiaí, SP, Brasil.
4. Professor Adjunto do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Psicólogo pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo; Doutor em Ciências pela UNIFESP. São Paulo, SP, Brasil.
5. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora; Médico Especialista em Clínica médica e Geriatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Doutorado em Neurologia/Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina; Membro Colaborador do Centro de Estudos em Psiquiatria, Saúde e Espiritualidade da Associação Mantenedora João Evangelista e do Departamento de Pesquisas da Associação Médico-Espírita de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 20 de junho de 2012.

Aceito para publicação em 17 de outubro de 2012.

Endereço para correspondência:  
Dr. Giancarlo Lucchetti  
Avenida Juriti 367/131 - Moema  
04520-000 São Paulo, SP  
Fone (11) 5052-1298  
E-mail: g.lucchetti@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## INTRODUÇÃO

A medicina atual vem em busca de novos caminhos para o tratamento mais integral dos pacientes. O modelo biológico passou a ser complementado pelos modelos psicológico, social, ecológico e espiritual. Diversos estudos têm avaliado o papel dessas novas dimensões no tratamento de doenças crônicas, muitas vezes de difícil controle por fármacos ou terapias biológicas<sup>1</sup>.

Nessa nova corrente encontra-se a espiritualidade e a religiosidade. Estudos recentes apontam para um aumento de mais de 600% das publicações científicas envolvendo espiritualidade e saúde em 10 anos<sup>2</sup>.

A relação entre espiritualidade, religiosidade e medicina data de longo tempo. Da relação conflituosa da medicina e Igreja medieval, passando pelos cursos de psicologia da religião por William James, G. Stanley Hall e Edwin Starbuck, a subsequente negligência no período áureo do Behaviorismo, até o atual ressurgimento do interesse sobre o tema e o advento da Espiritualidade baseada em evidências<sup>3</sup>.

Diversos estudos demonstram relações entre maior espiritualidade/religiosidade e melhor saúde mental, desfechos clínicos, maior sobrevida, bem estar geral e qualidade de vida<sup>4</sup>. Entretanto, para que a investigação científica possa ocorrer de forma precisa, é necessário haver consenso de significado quanto ao fenômeno ao qual se observa.

Talvez a falta de consenso seja o maior desafio dos estudos que envolvem os conceitos de espiritualidade e religiosidade. Por ser um tema demasiadamente complexo e que envolve aspectos subjetivos e culturais, muitos autores acreditam na dificuldade de padronização de investigações neste campo<sup>5</sup>. A credibilidade da área de pesquisa carece não só de publicações, mas também do que a ciência chamaria de consenso<sup>6</sup>.

De fato, até o momento, o termo espiritualidade envolve diversos conceitos. Há ainda uma grande discussão acerca das diferenças que existem entre ética, moral, espiritualidade, religiosidade e secularismo. Segundo Koenig<sup>7</sup>, a espiritualidade estaria muito mais relacionada ao cuidado com o paciente do que a religiosidade que, por ser mais facilmente aferida, teria papel importante nas pesquisas científicas.

A religiosidade e a espiritualidade frequentemente são consideradas importantes aliadas das pessoas que sofrem ou estão doentes. A medicina ocidental tem tido essencialmente três posturas em relação ao tema: 1) negligência, por considerar esses assuntos irrelevantes ou fora de sua área de interesse principal; 2) oposição, ao caracterizar as experiências religiosas de seus pacientes como evidências de psicopatologias diversas, ou, 3) aceitação como mais um aspecto a ser incorporado no cuidado integral do paciente. A tradição da medicina oriental, por outro lado, busca integrar de forma explícita as dimensões religiosa e espiritual ao binômio saúde-doença<sup>8</sup>. Atualmente existem diversos instrumentos para avaliar religiosidade e espiritualidade em pesquisas científicas. Entretanto, há grande dificuldade em achar o instrumento ideal (gold standard) para aferição do tema. O instrumento ideal deve ser ao mesmo tempo, facilmente aplicável, simples quanto à compreensão, além de abordar de forma complexa e completa o paciente e sua relação com o transcendente e incluir aspectos mais genéricos das religiões. Outro agravante é que a maioria

dos instrumentos disponíveis é desenvolvida nos Estados Unidos (com maioria da população de afiliação Protestante) e são, provavelmente, pouco válidos para estudar a prática religiosa em diferentes culturas, como países árabes e asiáticos<sup>8</sup>.

O centro da definição de religião radica-se em tradições estabelecidas por comunidades quanto às práticas e crenças acerca do sagrado, em outras palavras, seria o meio pelo qual a pessoa conseguiria acessar o sagrado. Define-se espiritualidade, como termo mais inclusivo e por isso com maior tendência a aceitação que religiosidade, e que estaria associada à busca independente, pelo sagrado, livre das amarras religiosas, fanatismos, e sectarismos<sup>9</sup>.

Devido à abrangência desse termo, há uma grande dificuldade de mensuração em pesquisas clínicas, assim como ocorre com outros fatores comportamentais como otimismo, pessimismo, bem estar, qualidade de vida, dentre outros. Já a religiosidade seria mais facilmente aferida uma vez que frequência religiosa e de reza, seriam menos subjetivas que a busca pelo sagrado<sup>7</sup>.

Esse assunto vem sendo amplamente discutido pela literatura científica e traz à tona grandes impasses. Hall, Koenig e Meador<sup>10</sup> colocam que parte dos autores vinculados às pesquisas, utilizam-se de preceitos de determinadas religiões que podem não ser totalmente aplicados a outras tradições como o islamismo ou as religiões orientais. Da mesma forma aponta para alguns problemas como relações entre filiação religiosa e saúde, haja visto que não é recomendável e legalmente aceitável a conversão religiosa de qualquer natureza.

O termo secularismo é abordado como progresso de um modelo sagrado a outro secular. A pesquisa Gallup realizada nos Estados Unidos evidencia uma tendência contrária ao secularismo, ao demonstrar que 90% da população norte-americana creem em Deus, e 70% são filiados a alguma forma de religião<sup>10</sup>. Esses mesmos achados foram replicados na realidade brasileira durante a validação da escala de religiosidade de Duke para o Brasil<sup>11</sup> e em outro estudo de abrangência nacional<sup>12</sup>.

Revisionistas da teoria secular afirmam que o progresso seria direcionado à desinstitucionalização da religião e colocam como principais causas: 1) Infusão racional do controle da experiência humana; 2) Pluralismo cultural contrário às visões monopolísticas; 3) Pluralismo estrutural que divide a experiência humana nas esferas do público e do privado. Os autores concluem que o pluralismo cultural impõe uma privatização da religião<sup>10</sup>.

Frente a tamanho enredo, o presente estudo objetivou compreender quais são os conceitos de espiritualidade e religiosidade trazidos pelos estudantes de medicina, e qual relação destes conceitos com a sua religiosidade, de forma a levantar a necessidade da discussão desse tema na graduação médica.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo de cunho transversal na Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ) durante o período de junho de 2010 a maio de 2011. A FMJ é um dos centros participantes do estudo multicêntrico SBRAE envolvendo 12 universidades brasileiras com o objetivo de avaliar a opinião dos estudantes de medicina nas escolas médicas brasileiras, sendo conduzido sob a coordenação da Universidade Federal de São Paulo, Brasil e da Associação Médico-Espírita de São Paulo.

Foram convidados a participar todos os alunos do curso de medicina (discentes) da FMJ, independente do ano ou semestre de graduação. Aqueles que não estavam presentes no momento da aplicação do questionário, que não quiseram participar ou que responderam de forma incompleta impossibilitando a análise final foram excluídos do estudo.

Aplicou-se um questionário padrão, impresso em papel com perguntas de múltipla escolha e preenchido antes das aulas, durante os intervalos ou após as aulas. Os discentes foram informados sobre os objetivos do estudo, e aqueles que desejaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O questionário compunha-se de 37 perguntas fechadas (múltipla escolha, padrão Likert ou dicotomizada - “sim” e “não”). Para o presente estudo foram utilizadas as seguintes questões:

- Dados sociodemográficos dos discentes: questionou-se quanto ao gênero, idade, etnia, renda familiar e ano da graduação ou semestre;

- Autopercepção subjetiva da importância da religiosidade / espiritualidade em suas vidas, entendido por autorrelato de religiosidade (ARR);

- Conceito de espiritualidade: foi realizada a pergunta (sendo possível assinalar mais de uma resposta): “O que você entende por espiritualidade?” com as possíveis respostas: “postura ética e humanística”, “busca de sentido e significado para a vida humana”, “crença e relação com Deus / religiosidade”, “crença em algo transcendente à matéria” e “crença na existência da alma e na vida após a morte”.

- Relação trazida pelo aluno frente ao tema “saúde e espiritualidade”: foi realizada a pergunta (sendo possível assinalar mais de uma resposta): “Você relaciona o assunto saúde e espiritualidade” com? e as possíveis respostas: “humanização da medicina”, “qualidade de vida”, “saúde total / holística”, “interferência positiva ou negativa da religiosidade na saúde”, “interferência do transcendente / imaterial na saúde” e “abordagem do viver e do morrer”.

- Dimensão de religiosidade: além de perguntas gerais como afiliação religiosa, utilizaram-se perguntas pertencentes à versão em português da escala de religiosidade da Duke-DUREL que compreende três diferentes dimensões de religiosidade: organizacional (RO), não organizacional (RNO) e religiosidade intrínseca (RI). As questões de RO e RNO foram extraídas de grandes estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos e se mostraram relacionadas aos indicadores de saúde física, mental e suporte social. As questões de RI se relacionam com a pontuação total nesta escala e com suporte social e desfechos em saúde. Na análise dos resultados da DUREL, as pontuações nas três dimensões (RO, RNO e RI) devem ser analisadas separadamente e os escores dessas três dimensões não devem ser somados em um escore total. Essa escala foi validada para o português por Lucchetti e col.<sup>11</sup>, em 2012.

Os dados foram analisados mediante programa SPSS v.17.0. No intuito de avaliar se a religiosidade dos discentes de medicina influenciava nos conceitos de espiritualidade, optou-se por comparar diferenças de médias e frequências nos escores de religiosidade entre aqueles que escolheram ou não cada um dos conceitos. Utilizou-se o teste Qui-quadrado para variáveis categóricas (afiliação religiosa sim ou não) e o teste de Mann-Whitney, apropriado para variáveis ordinais (RO, RNO e RI). Esse teste, também conhe-

cido por Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon, verifica se as distribuições de probabilidade de uma variável podem ser consideradas iguais nas duas populações em estudo.

Adotou-se o valor de  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo e intervalo de confiança de 95%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo e da Faculdade de Medicina de Jundiaí, sob CAAE nº 0008.1.141.000-10/2011.

## RESULTADOS

Dos 408 alunos registrados no curso de medicina da FMJ, 210 (51,5%) participaram do estudo. Os principais motivos para a não participação foram: alunos ausentes no momento da distribuição dos questionários, recusa em participar e “falta de tempo”.

Os alunos participantes eram do sexo feminino em sua maioria (63,1%) tinham média de idade de  $21,52 \pm 2,064$  anos, e estavam distribuídos entre os 6 anos do curso (17,1% no 1º ano; 23,3% no 2º ano; 25,7% no 3º ano; 15,7% no 4º ano; 4,3% no 5º ano e 13,8% no 6º ano). A menor participação de alunos no 5º e 6º anos possivelmente está relacionada às demandas do período do internato.

Quanto aos aspectos religiosos dos estudantes, 21,2% frequentavam serviços religiosos pelo menos uma vez por semana (RO), 38,8% relataram dedicar o seu tempo a atividades religiosas, individuais, como preces, rezas, meditações, leitura da bíblia ou de outros textos religiosos diariamente (RNO) e 73,9% tinham algum tipo de afiliação religiosa (43% católicos, 7,7% evangélicos, 16,9% espíritas e 6,3% outras). A média do escore de RI foi de  $10,46 \pm 3,24$ , podendo variar de 3 (menor RI) a 15 (maior RI).

Quanto ao conceito de espiritualidade (Tabela 1), os alunos apontaram para o seguinte: 46,15% “crença em algo transcendente à matéria”; 44,71% “crença e relação com Deus / religiosidade”, 43,27% “a busca de sentido e significado para a vida

Tabela 1 – Opinião dos estudantes de medicina frente aos conceitos de espiritualidade e a relação entre a espiritualidade e a saúde.

Conceitos de Espiritualidade	Sim	Não
Postura ética e humanista	42 (20,2%)	166 (79,8%)
Busca de sentido e significado para a vida humana	90 (43,27%)	118 (56,73%)
crença e relação com Deus/Religiosidade	93 (44,71%)	115 (55,29%)
crença em algo transcendente à matéria	96 (46,15%)	112 (53,85%)
crença na existência da alma e na vida após a morte	48 (23,01%)	160 (76,99%)
Assuntos relacionados à “saúde e espiritualidade”		
Humanização da medicina	83 (39,9%)	124 (60,1%)
Qualidade de vida	56 (26,92%)	152 (73,08%)
Interferência positiva/negativa	79 (37,98%)	129 (62,02%)
Saúde total e holística	31 (14,9%)	177 (85,01%)
Interferência do transcendente	45 (21,63%)	163 (78,37%)
Abordagem do viver e morrer	59 (28,36%)	149 (71,64%)

humana”; 20,2% “postura ética e humanista”; 23,01% “crença na existência da alma e na vida após a morte”.

Da mesma forma, os estudantes correlacionaram o tema saúde e espiritualidade a: 39,9% “humanização da medicina”; 37,98% “interferência positiva ou negativa da religiosidade na saúde”; 28,36% “abordagem do viver e do morrer”; 14,9% “saúde total e holística”; 26,92% “qualidade de vida”, e 21,63% “interferência do transcendente”.

As tabelas 2 e 3 evidenciaram como a própria religiosidade dos estudantes pode influenciar nos conceitos que cada um possui sobre o tema. Nota-se que os estudantes com maior RO (frequência a serviços religiosos) conceituam mais a espi-

ritualidade como “crença e relação com Deus / religiosidade” ( $p < 0,001$ ).

Da mesma forma, as diferentes dimensões de religiosidade moldaram a forma de entender o campo de saúde e espiritualidade. Aqueles que apontaram o assunto saúde e espiritualidade como humanização da medicina tinham maior RNO ( $p < 0,05$ ), RI ( $p < 0,05$ ) e autorrelato de religiosidade (ARR) ( $p < 0,05$ ). Já os que apontaram a relação com qualidade de vida apresentavam maior RI ( $p < 0,05$ ), enquanto os que apontaram para “saúde total / holística” tinham maior RO ( $p < 0,01$ ) e RNO ( $p < 0,05$ ). Aqueles com maior RI acreditavam mais que o assunto saúde e espiritualidade está relacionado com a interferência positiva e negativa na

Tabela 2 – Diferenças nos escores de religiosidade entre aqueles que escolheram ou não cada um dos conceitos de espiritualidade†.

	Religiosidade Organizacional (Média - DP)	Religiosidade Não Organizacional (Média - DP)	Religiosidade Intrínseca (Média - DP)	Autorrelato Religiosidade (Média - DP)
Postura ética e humanística (n = 208)				
Sim (42)	3,11 (1,39)	3,60 (1,73)	11,06 (2,68)	2,83 (0,65)
Não (166)	3,17 (1,39)	3,34 (1,66)	10,30 (3,36)	2,65 (0,80)
Busca de sentido e significado para a vida humana				
Sim (90)	3,21 (1,29)	3,48 (1,62)	10,84 (3,12)	2,77 (0,73)
Não (118)	3,12 (1,41)	3,33 (1,72)	10,17 (3,32)	2,63 (0,80)
crença e relação com Deus / religiosidade				
Sim (93)	3,55 (1,47)	3,57 (1,62)	10,74 (3,18)	2,72 (0,80)
Não (115)	2,84 (1,16)***	3,26 (1,71)	10,23 (3,29)	2,66 (0,75)
crença em algo transcendente à matéria				
Sim (96)	3,11 (1,38)	3,43 (1,67)	10,21 (3,30)	2,68 (0,79)
Não (112)	3,20 (1,38)	3,37 (1,69)	10,67 (3,20)	2,69 (0,76)
crença na existência da alma e na vida após a morte				
Sim (48)	3,20 (1,41)	3,29 (1,87)	10,79 (3,12)	2,76 (0,69)
Não (160)	3,15 (1,34)	3,43 (1,62)	10,36 (3,28)	2,67 (0,79)

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , † = teste de Mann Whitney.

Tabela 3 – Diferenças nos escores de religiosidade entre aqueles que relacionaram cada um dos assuntos com o tema “saúde e espiritualidade”†.

	Religiosidade Organizacional (Média - DP)	Religiosidade Não Organizacional (Média - DP)	Religiosidade Intrínseca (Média - DP)	Autorrelato Religiosidade (Média - DP)
Humanização da Medicina				
Sim (83)	3,24 (1,32)	3,71 (1,65)	11,10 (2,82)	2,83 (0,73)
Não (124)	3,11 (1,39)	3,18 (1,67)*	10,01 (3,45)*	2,59 (0,79)*
Qualidade de vida				
Sim (56)	3,46 (1,41)	3,64 (1,60)	11,35 (2,43)	2,77 (0,66)
Não (152)	3,05 (1,32)	3,30 (1,70)	10,13 (3,45)*	2,66 (0,81)
Saúde total / holística.				
Sim (31)	3,74 (1,09)	3,96 (1,63)	11,28 (2,56)	2,63 (0,71)
Não (177)	3,06 (1,37)**	3,29 (1,67)*	10,31 (3,34)	2,70 (0,78)
Interferência positiva ou negativa da religiosidade na saúde				
Sim (79)	3,21 (1,42)	3,32 (1,72)	9,91 (3,62)	2,70 (0,77)
Não (129)	3,13 (1,31)	3,44 (1,66)	10,80 (2,96)*	2,68 (0,78)
Interferência do transcendente/imaterial na saúde				
Sim (45)	3,20 (1,39)	3,54 (1,74)	10,36 (3,61)	2,84 (0,83)
Não (163)	3,15 (1,35)	3,36 (1,66)	10,49 (3,15)	2,65 (0,75)
Abordagem do viver e do morrer				
Sim (59)	3,54 (1,35)	3,70 (1,55)	11,15 (2,61)	2,91 (0,60)
Não (149)	3,01 (1,33)*	3,28 (1,71)	10,19 (3,43)	2,61 (0,81)*

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ; † = teste de Mann Whitney.

saúde ( $p < 0,05$ ) e aqueles com maior RO ( $p < 0,05$ ) e ARR ( $p < 0,05$ ) acreditavam que o assunto está ligado a abordagem do viver e do morrer. A presença de afiliação religiosa mostrou-se associada ao conceito de espiritualidade como “crença e relação com Deus / religiosidade” ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

O presente estudo aponta para os desafios enfrentados durante a incorporação da espiritualidade na saúde<sup>13</sup>, na pesquisa<sup>14</sup> e na educação médica<sup>15</sup>. Nota-se a dificuldade de conceitualização de um tema tão complexo por parte dos estudantes de medicina.

Devido às diferenças culturais e de tradições religiosas, cada estudante possui crenças diferentes que moldam, não só seus conceitos de espiritualidade, como também sua própria maneira de cuidar do paciente.

Essa assertiva torna-se clara quando se observa estudos lidando com temas como tanatologia<sup>16</sup>, aspectos éticos<sup>17</sup> e a própria espiritualidade<sup>18</sup> em que, com frequência, aponta-se para uma unidade elusiva de conceitos.

No quadro 1 é possível observar as diversas interpretações feitas sobre o conceito desse termo para a literatura científica. A falta de um consenso acaba por ter repercussões na própria investigação e ensino desse tema.

Recentemente, Koenig<sup>7</sup> apontou que a maioria dos instrumentos utilizados para avaliar espiritualidade, de certa forma, acaba por mensurar secularismo. Afirma que o entendimento da variável religiosidade como homogênea falha em estudar peculiaridades próprias ao fenômeno espiritual, o que, no entanto, facilita a delimitação do não religioso (secularismo). Aponta ainda que, para pesquisa, seria muito mais fácil a aferição da religiosidade do que da espiritualidade. Dessa forma, a espiritualidade teria, certamente, uma importância maior na prática do cuidar médico integral. Para o atendimento e entendimento do paciente, é necessário que o estudante entenda o conceito de espiritualidade como algo mais amplo, desprovido de julgamentos, preconceitos e dogmas. Pesquisas recentes demonstram que a crença e a fé do paciente têm se mostrado importantes na qualidade de vida e nos próprios desfechos de saúde<sup>19</sup>. Entretanto, cabe ao médico atuar respeitando e não impondo suas próprias crenças<sup>20</sup>.

Na presente pesquisa, experimentaram-se os esperados entraves conceituais do estudo. Os conceitos de Espiritualidade trazidos mostram respostas mais próximas à negação que da definição do

tema em si, tendência essa que se agrava quando tornamos as relações entre Saúde e Espiritualidade. De certa forma, isso denota a falta de clareza que o assunto apresenta para os estudantes de medicina, pois, embora sendo trazidos diversos conceitos da literatura científica, muitos possuíam dificuldade de formular e enquadrar seu próprio conceito frente ao assunto. Torna-se clara a necessidade de mais pesquisas que investiguem quais os conceitos de espiritualidade que são trazidos por esses estudantes e de que forma isso influencia na sua formação e cuidado com o paciente. Da mesma forma, o presente estudo demonstra que a religiosidade dos alunos influenciou de forma significativa seus conceitos perante o significado de Espiritualidade. Aqueles que tinham uma maior frequência religiosa e uma afiliação religiosa acreditavam que o principal conceito de Espiritualidade estaria envolvido com a “crença e relação com Deus / religiosidade”. Para muitos autores, essa alternativa seria julgada como religiosidade, em detrimento da Espiritualidade. Em outras palavras, o conceito de Espiritualidade seria mais amplo e não dependente da formação e filiação religiosa dos indivíduos<sup>7</sup>. Alguns estudiosos apontam inclusive que ateus não são religiosos, mas poderiam ser espiritualizados<sup>21</sup>.

Outro dado interessante foi que, aqueles com maior religiosidade intrínseca, acreditavam na relação do assunto de forma desprovida de vínculos religiosos como, por exemplo: humanização da medicina, qualidade de vida e influência na saúde. Pode-se justificar tal achado pelo fato da religiosidade intrínseca aproximar-se mais da espiritualidade que a RO e RNO.

Sem dúvida, restarão mais perguntas que respostas neste estudo. Pode-se notar claramente que os conceitos ainda não são totalmente definidos, não só para os estudantes de medicina como também para médicos e pesquisadores da área.

Os aspectos culturais, sociais e as vivências de cada um acabam por influenciar na formação do profissional de medicina. A dificuldade de compreensão do assunto acaba por afastar os médicos em formação de abordar a espiritualidade de seus pacientes, conforme melhor evidenciado em duas recentes pesquisas brasileiras<sup>4,22</sup>. Algumas barreiras apontadas pelos médicos como falta de tempo, falta de conhecimento e medo de impor suas crenças demonstra a insegurança e a falta de treinamento com relação a esse tema<sup>20,23</sup>. Entretanto, na carreira médica, serão poucos profissionais que não terão contato com situações em que a religião poderá nortear condutas e até dilemas éticos.

O presente estudo apresentou algumas limitações que devem ser mencionadas e consideradas na análise final. Primeiro, trata-se de

Quadro 1 – Principais conceitos de espiritualidade na literatura científica.

Autores	Conceitos de Espiritualidade
Soeken e Carson <sup>26</sup>	Espiritualidade é uma crença que relaciona a pessoa com o mundo, dando significado a existência.
McKee e Chappel <sup>27</sup>	Espiritualidade é a parte da psique que lida com a busca transcendente do significado, valor, experiência.
Preus <sup>28</sup>	Religiosidade e espiritualidade são indissociáveis do fenômeno psicossocial
Larson, Swyers e McCullough <sup>29</sup>	Espiritualidade envolve o entendimento das questões últimas da vida com o surgimento provável de rituais e comunidades religiosas
Puchalski, Larson e Post <sup>30</sup>	Espiritualidade permite o transcendente, é expressa quer com Deus, natureza, comunidade ou família, etc. o que quer que dê sentido à vida
Anandarajah e Hight <sup>31</sup>	Espiritualidade é de natureza tríplice: cognitiva (busca por significado experiencial, esperança), paz e comportamental (exteriorização de credo).
Koenig, McCullough e Larson <sup>9</sup>	Busca pessoal para entender questões relacionadas ao fim da vida, ao seu sentido, sobre as relações com o sagrado ou transcendente que, pode ou não, levar ao desenvolvimento de práticas religiosas ou formações de comunidades religiosas

um estudo transversal, dessa forma não foi possível fazer um acompanhamento do estudante para averiguar mudanças de conceitos frente à formação médica. Segundo, tanto os conceitos de Espiritualidade, como as opiniões frente à relação saúde e espiritualidade foram investigados mediante questões fechadas de múltipla escolha, utilizando conceitos pré-estabelecidos e vindos da literatura científica. Dessa forma, é possível que alguns alunos não tenham encontrado a opção em que mais se identificavam, pois não tinham a opção de apresentar seu próprio conceito. Entretanto, pelo caráter quantitativo do estudo, optou-se por realizar uma análise mais restrita. Finalmente, houve grande dificuldade na obtenção de questionários nos anos mais avançados da graduação em medicina (quinto e sexto anos), refletindo a dificuldade de coleta de dados em período de internato quando os alunos estão mais dispersos pelos hospitais e com menor tempo disponível para participação em pesquisas, conforme também evidenciado em outros estudos<sup>24,25</sup>.

## CONCLUSÃO

O presente estudo ofereceu uma reflexão sobre a falta de homogeneidade trazida por estudantes de medicina frente a conceitos e relações entre espiritualidade, religiosidade e medicina. Essa falta de homogeneidade evidencia a importância de se ampliar a discussão do assunto no âmbito da graduação médica, para que o estudante possa ter contato com esses valores e possa criar uma visão própria sobre o tema por meio de sua vivência, cultura, estudo científico e crenças, podendo ter uma abordagem do paciente de forma mais integrativa possível.

## REFERÊNCIAS

1. Miller WR, Thoresen CE. Spirituality, religion, and health. An emerging research field. *Am Psychol*. 2003;58(1):24-35.
2. Stefanek M, McDonald PG, Hess SA. Religion, spirituality and cancer: current status and methodological challenges. *Psychooncology*. 2005;14(6):450-63.
3. Hill PC, Pargament K II, Hood RW, et al. Conceptualizing religion and spirituality: points of commonality, points of departure. *J Theory Soc Behav*. 2000;30(1):51-77.
4. Lucchetti G, Lucchetti AG, Badan-Neto AM, et al. Religiousness affects mental health, pain and quality of life in older people in an outpatient rehabilitation setting. *J Rehabil Med*. 2011;43(4):316-22.
5. Ellison CW. Spiritual well-being: Conceptualization and measurement. *J Psychol Theol*. 1983;11(4):330-40.
6. Wulff DM. The Psychology of religion: an overview. In: Jonte-Pace D, Parsons WB (editors). *Religion and psychology: mapping the terrain*. London: Routledge; 2001. p. 15-29.
7. Koenig HG. Concerns about measuring "spirituality" in research. *J Nerv Ment Dis*. 2008;196(5):349-55.
8. Fleck MP, Borges ZN, Bolognesi G, et al. Development of WHOQOL spirituality, religiousness and personal beliefs module. *Rev Saude Publica*. 2003;37(4):446-55.
9. Koenig HG, McCullough ME, Larson DB. *Handbook of religion and health*. Oxford: University Press USA; 2001.
10. Hall DE, Koenig HG, Meador KG. Hitting the target: why existing measures of "religiousness" are really reverse-scored measures of "secularism". *Explore (NY)*. 2008;4(6):368-73.
11. Lucchetti G, Granero Lucchetti AL, Peres MF, et al. Validation of the Duke religion index: DUREL (Portuguese Version). *J Relig Health*. 2012;51(2):579-86.
12. Moreira-Almeida A, Pinsky I, Zaleski M, et al. Envolvimento religioso e fatores sociodemográficos: resultados de um levantamento nacional no Brasil. *Rev Psiquiatr Clín*. 2010;37(1):12-5.
13. Powell LH, Shahabi L, Thoresen CE. Religion and spirituality. Linkages to physical health. *Am Psychol*. 2003;58(1):36-52.
14. Koenig H, Parkerson GR Jr, Meador KG. Religion index for psychiatric research. *Am J Psychiatry*. 1997;154(6):885-6.
15. Lucchetti G, de Oliveira LR, Granero Lucchetti AL, et al. Spirituality in medical education: new initiatives in Brazil. *Clin Teacher*. 2011;8(3):213.
16. Marta GN, Marta SN, Andrea Filho A, et al. O estudante de Medicina e o médico recém-formado frente à morte e ao morrer. *Rev Bras Educ Méd*. 2009;33(3):405-16.
17. Taquette SR, Rego S, Fermin RS, et al. Situações eticamente conflituosas vivenciadas por estudantes de medicina. *Rev Assoc Méd Bras*. 2005;51(1):23-8.
18. Volcan SMA, Sousa PLR, Mari JJ, et al. Relação entre bem-estar espiritual e transtornos psiquiátricos menores: estudo transversal. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(4):440-5.
19. Koenig HG. Religion, spirituality, and medicine: how are they related and what does it mean? *Mayo Clin Proc*. 2001;76(12):1189-91.
20. Lucchetti G, Graneto AL, Bassi RM, et al. Espiritualidade na prática clínica: o que o clínico deve saber? *Rev Bras Clín Méd*. 2010;8(2):154-8.
21. Fleck MP, Skevington S. Explicando o significado do WHOQOL-SRPB. *Rev Psiquiatr Clín*. 2007;34(Suppl 1):146-9.
22. Mariotti LG, Lucchetti G, Dantas MF, et al. Spirituality and medicine: views and opinions of teachers in a Brazilian medical school. *Med Teach*. 2011;33(4):339-40.
23. Lucchetti G, Granero A. Integration of spirituality courses in Brazilian medical schools. *Med Educ*. 2010;44(5):527.
24. Alves JGB, Tenório M, Anjos AG, et al. Qualidade de vida em estudantes de Medicina no início e final do curso: avaliação pelo Whoqol-bref. *Rev Bras Educ Méd*. 2010;34(1):91-6.
25. Colicchio D, Passos ADC. Comportamento no trânsito entre estudantes de medicina. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(5):535-40.
26. Soeken KL, Carson VJ. Responding to the spiritual needs of the chronically ill. *Nurs Clin North Am*. 1987;22(3):603-11.
27. McKee DD, Chappel JN. Spirituality and medical practice. *J Fam Pract*. 1992;35(2):201-208.
28. Preus JS, (editor). *Explaining religion*. New Haven CT: Yale University Press; 1987.
29. Larson DB, Swyers JP, McCullough ME, (editors). *Scientific research on spirituality and health: a report based on the Scientific Progress in Spirituality Conferences*. Rockville, MD: National Institute for Healthcare Research; 1998.
30. Puchalski CM, Larson DB, Post SG. Physicians and patient spirituality. *Ann Intern Med*. 2000;133(9):748-9.
31. Anandarajah G, Hight E. Spirituality and medical practice: using the HOPE questions as a practical tool for spiritual assessment. *Am Fam Physician*. 2001;63(1):81-9.

# Comparação da morbimortalidade entre idosos vacinados e não vacinados contra *Influenza*\*

## *A comparison of morbidity and mortality rates of elderly people vaccinated and unvaccinated against Influenza*

Letícia Regina Heidemann<sup>1</sup>, Fabiana Schuelter-Trevisol<sup>2</sup>, Danúbia Felipe Grassi de Paula Machado<sup>3</sup>, Tatiana Martins<sup>3</sup>, Daisson José Trevisol<sup>2</sup>, Gilberto Ramos Sandin<sup>4</sup>

\*Recebido da Universidade do Sul de Santa Catarina e Secretaria Municipal de Saúde de Tubarão. Tubarão, SC.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Idosos são mais suscetíveis a processos infecciosos, e a gripe causada por *Influenza* associa-se a graves complicações nesta faixa etária. A vacinação tem sido recomendada aos idosos, apesar de sua efetividade ainda ser objeto de estudo. O objetivo desta pesquisa foi comparar a morbidade e mortalidade entre idosos vacinados e não vacinados contra o vírus da *Influenza*.

**MÉTODO:** Estudo observacional, tipo caso-controle, em que foram realizadas entrevistas com 133 idosos vacinados e 133 idosos não vacinados, cadastrados previamente em banco de dados constituído por idosos residentes em Tubarão, SC, no ano de 2010. Além de dados sociodemográficos, foram coletados dados sobre sintomas de vias respiratórias, procura por atendimento médico e internações no período em análise. O desfecho primário foi morte averiguada no momento da entrevista e os desfechos secundários foram sintomas de acometimento das vias respiratórias, necessidade de atendimento médico e internação hospitalar.

**RESULTADOS:** A realização da vacina da gripe se mostrou significativa como proteção contra *Influenza* ( $p = 0,030$ ). Hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM) dislipidemias e infarto agudo do miocárdio (IAM) foram fatores associados a maior realização da vacina ( $p = 0,028, 0,005, 0,029$  e

$0,047$ , respectivamente), ao contrário das doenças respiratórias ( $p = 0,500$ ). Ter tomado vacina contra *Influenza* anteriormente também demonstrou ser fator associado positivamente à realização da vacina em 2010 ( $p < 0,001$ ). Não foram encontradas diferenças na procura por atendimento médico ( $p = 0,426$ ), internação ( $p = 0,125$ ) e mortalidade ( $p = 0,500$ ) entre os dois grupos estudados.

**CONCLUSÃO:** Não foi demonstrada redução na morbidade e mortalidade nos idosos vacinados contra *Influenza*. HAS, DM, dislipidemias e IAM se mostraram fatores associados a maior taxa de vacinação, ao contrário das doenças respiratórias. Não houve redução na taxa de internações nos grupos estudados.

**Descritores:** Idoso, *Influenza* humana, Morbidade, Mortalidade, Vacinação.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Elderly people are more susceptible to infections, and cold caused by *Influenza* is associated with serious complications in this age group. Although the effectiveness of vaccination is still being studied, it has been recommended for these patients. The purpose of this study was to compare morbidity and mortality rates in elderly people vaccinated and unvaccinated against *Influenza*.

**METHOD:** An observational, case-control study, in which interviews were conducted with 133 vaccinated and 133 unvaccinated elderly people, previously enrolled in a database consisting of elderly residents in the city of Tubarão, state of Santa Catarina, in 2010. In addition to socio-demographic information, data were collected on respiratory symptoms, seek for medical care, and hospital admissions during the study period. The primary outcome was death ascertained at the time of the interview, and secondary outcomes were the onset of respiratory symptoms, need for medical care, and hospitalization.

**RESULTS:** Vaccination was a significant protection against *Influenza* ( $p = 0.030$ ). Hypertension, diabetes mellitus (DM), dyslipidemia, and acute myocardial infarction (AMI) were associated with higher rates of vaccination ( $p = 0.028, 0.005, 0.029$  and  $0.047$ , respectively), in contrast to respiratory symptoms ( $p = 0.500$ ). Previous *Influenza* vaccination also demonstrated to be positively associated with receiving the vaccine in 2010 ( $p < 0.0001$ ). There were no differences on the demand for medical care ( $p = 0.426$ ), hospital admission ( $p = 0.125$ ) and mortality rate ( $p = 0.500$ ) between the two groups.

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

2. Doutores em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Professores do Mestrado em Ciências da Saúde e do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Tubarão, SC, Brasil.

3. Mestres em Ciências da Saúde (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil.

4. Mestre em Ciências Médicas da Universidade Federal Santa Catarina (UFSC); Professor do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil.

Apresentado em 23 de agosto de 2012.

Aceito para publicação em 09 de novembro de 2012.

Endereço para correspondência:

Dra. Fabiana Schuelter-Trevisol

Av. José Acácio Moreira, 787 – Bairro Dehon

88704-900 Tubarão, SC.

Fones: 55 (48) 3622-1442 – 55 (48) 3631-7239

E-mail: fastrevisol@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

**CONCLUSION:** No reduction in the morbidity and mortality rates of vaccinated elderly people against Influenza was demonstrated. Hypertension, DM, dyslipidemia, and MI showed an association with higher vaccination rates, in contrast to respiratory diseases. There was no reduction in the hospital admission rate among these groups.

**Keywords:** Elderly people, Human Influenza, Morbidity, Mortality, Vaccination.

## INTRODUÇÃO

Os países em desenvolvimento vêm apresentando, nas últimas décadas, um progressivo declínio nas taxas de mortalidade e, mais recentemente, de fecundidade. Esses dois fatores associados promovem a base demográfica para um envelhecimento real dessas populações, como a que se observa atualmente no Brasil e traduz-se numa elevação da expectativa de vida e, por consequência, aumento da população idosa<sup>1</sup>.

A problemática decorrente do envelhecimento, no que diz respeito à saúde, relaciona-se ao aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis, agravada pelo fato de persistirem problemas como desnutrição e doenças infecciosas. Os idosos tendem a procurar mais os serviços de saúde, apresentando taxas de internação bem mais elevadas do que as observadas em outros grupos etários, assim como permanência hospitalar mais prolongada<sup>2</sup>.

Dentre as várias alterações fisiológicas associadas ao processo de envelhecimento, destacam-se aquelas referentes ao sistema imunológico, suscetibilidade e vulnerabilidade às infecções em comparação com os adultos jovens<sup>2</sup>. Na população acima de 60 anos, as doenças respiratórias, entre elas a infecção pelo vírus *Influenza* e suas complicações, constituem importante causa de internação e morte nas últimas décadas, particularmente entre os mais idosos<sup>3,4</sup>. A vacinação contra *Influenza* tem sido descrita como a medida de maior efetividade no enfrentamento do problema, sendo indicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 1963<sup>5</sup>. O impacto estimado das epidemias anuais de gripe na morbidade e mortalidade em idosos, e a eficácia da vacinação contra *Influenza* tem sido a base para a implementação de programas de âmbito nacional de vacinação contra *Influenza* em idosos<sup>6</sup>. No Brasil, a partir de 1999, o Ministério da Saúde (MS) disponibilizou a vacina contra a *Influenza* para idosos, indivíduos institucionalizados e portadores de doenças crônicas<sup>5</sup>. De acordo com as estatísticas publicadas, o Brasil tem ultrapassado a meta de 70% de indivíduos idosos vacinados, estabelecida pelo MS<sup>7</sup>.

A proteção conferida pela vacinação contra *Influenza* varia em torno de 75%, sendo seu efeito de curta duração (menor que um ano)<sup>7</sup>. Recentes revisões sistemáticas apontam para a efetividade da vacinação contra as complicações decorrentes da *Influenza* em idosos, tais como a internação, ocorrência de pneumonia e outras doenças respiratórias, complicações cardíacas e mortalidade em geral; entretanto, a estimativa de eficácia da vacina neste grupo populacional ainda é incerta<sup>8-10</sup>. Embora se considere a maior suscetibilidade fisiológica e imunológica do idoso às infecções, a vacinação contra gripe é descrita como benéfica na prevenção de *Influenza* grave, pneumonia e mortes nesse grupo populacional<sup>4,8</sup>, podendo evitar até 70% dos casos de internação por pneumonia e para a forma grave da doença, complicações secundárias e óbitos<sup>11</sup>.

O objetivo deste estudo foi comparar a morbidade e mortalidade entre idosos vacinados e não vacinados contra *Influenza*.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo observacional, tipo caso-controle, não pareado, aninhado a um estudo transversal de base populacional chamado “Estudo da Saúde do Idoso de Tubarão (ESITU)” que é uma pesquisa de base populacional feito em parceria com a Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul) e Prefeitura Municipal de Tubarão (SC), por meio da Secretaria Municipal de Saúde, que teve por objetivo avaliar a situação de saúde em relação às doenças não transmissíveis e qualidade de vida na faixa etária em questão.

Levando-se em conta um benefício de cerca de 70% de redução na incidência de internações por pneumonia e *Influenza*<sup>11</sup> (OR = 2,44 comparando controles com casos), e uma prevalência esperada de infecção por *Influenza* na população geral de 15%<sup>12</sup>, o cálculo da amostra necessária para realização do estudo foi de 266 (133 casos e 133 controles).

Os participantes do estudo foram selecionados do banco de dados do ESITU. Os casos foram sorteados entre todos os idosos vacinados no banco de dados e os controles foram retirados na sua totalidade dentre os indivíduos disponíveis, devido ao pequeno número de sujeitos não vacinados.

Foram considerados casos os idosos vacinados contra *Influenza* no ano de 2010 e como controles os indivíduos não vacinados. Foi realizado contato telefônico com os indivíduos selecionados para preenchimento do questionário elaborado previamente pelos pesquisadores.

Foram incluídos na pesquisa os indivíduos com 60 anos ou mais, residentes na cidade de Tubarão, que aceitaram participar da pesquisa e que estavam presentes no domicílio em alguma das três tentativas de contato telefônico para a coleta das variáveis complementares deste estudo, não encontradas no banco de dados do ESITU. Foram excluídos pacientes sem contato telefônico no banco de dados.

Os dados de interesse compreenderam informações sobre ter sido submetido à vacinação contra *Influenza* em 2010, número de vacinações anteriores, idade, sexo, número de pessoas que convivem na casa, diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, problemas respiratórios prévios, diabetes *mellitus* (DM), doenças cardíacas e doenças neurológicas. Foram registrados os seguintes eventos a partir de 22 de maio de 2010: número de vezes que apresentou sintomas da *Influenza* nos últimos meses, número de vezes que precisou ir ao posto de saúde ou pronto-atendimento hospitalar (emergência), número de vezes que precisou ser internado, motivo de internação, óbito e causa do óbito (se detectado no contato telefônico que o indivíduo em questão faleceu neste período).

HAS, hipercolesterolemia, problemas respiratórios prévios, DM, doenças cardíacas e doenças neurológicas foram definidas por diagnóstico médico prévio e/ou uso de tratamento farmacológico.

Os dados coletados foram digitalizados no programa Epidata 3.1 (EpiData Association, Odense, Denmark) e sua análise, realizada através do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS

for Windows v 14; Chicago, IL, USA). Os dados foram apresentados utilizando-se a epidemiologia descritiva, sendo as variáveis qualitativas expressas em números absolutos e proporções e as quantitativas em medidas de tendência central e dispersão. As diferenças dos desfechos analisados foram aferidas pelo teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher, para as variáveis nominais. Foi empregado teste *t* de Student para a comparação das variáveis contínuas, com intervalo de confiança de 95%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina sob registro 09.345.4.01.III em 31 de julho de 2009.

## RESULTADOS

No presente estudo foram aplicados 266 questionários por meio de entrevista, sendo 133 casos e 133 controles. A média de idade dos participantes foi de 67,9 ± 6,9 anos e 57,9% eram mulheres. Em média, havia 2,8 ± 1,4 moradores por residência. Não houve diferença entre os grupos com relação à idade, sexo e número de moradores no domicílio.

A vacina da gripe se mostrou fator de proteção contra a *Influenza*, pois entre os idosos que afirmaram ter apresentado episódios compatíveis com gripe no último ano, 40,5% eram vacinados, enquanto 59,5% eram não vacinados ( $p = 0,030$ ) (Tabela 1).

Os pacientes que tomaram vacina da gripe em 2010 tiveram chance 64% menor de apresentar mais de um episódio compatível com gripe em comparação com os que não tomaram a vacina (OR = 0,36; IC95%: 0,16 a 0,80;  $p = 0,0053$ ).

Entretanto, quando avaliados individualmente, os sintomas da *Influenza* não mostraram diferenças significativas entre os indivíduos dos dois grupos que afirmaram ter gripe no último ano (Tabela 1).

HAS ( $p = 0,028$ ), DM (0,005), dislipidemias (0,029) e infarto agudo do miocárdio (IAM) ( $p = 0,047$ ) se mostraram fatores associados à realização da vacina, ao contrário das doenças respiratórias. Doenças neurológicas, insuficiência cardíaca congestiva e IAM também não foram significativos (Tabela 2).

Ter tomado a vacina em anos anteriores apresentou associação com a revacinação feita em 2010 ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 1).

A procura por atendimento médico ocorreu em 90,8% dos casos e 89,3% dos controles, mostrando-se semelhante nos dois grupos. As consultas por motivo respiratório representaram 15% das consultas dos idosos vacinados e 12,8% das consultas dos não

Tabela 1 - Episódios compatíveis com gripe e sintomas respiratórios encontrados nos indivíduos vacinados e não vacinados contra *Influenza* em Tubarão – SC (2010).

Relatos Clínicos	Casos	Controles	Valor de p
Gripe	32 (40,5)	47 (59,5)	0,030
Tosse	31 (23,3)	40 (30,1)	0,212
Dor de garganta	18 (13,5)	24 (18,0)	0,313
Febre	17 (12,8)	19 (14,3)	0,429
Calafrios	13 (9,8)	15 (11,3)	0,689
Mialgia	27 (20,3)	31 (23,3)	0,553
Cefaleia	22 (16,5)	32 (24,1)	0,127
Dispneia	18 (13,5)	12 (9,0)	0,245
Vacinas anteriores	83 (63,8)	53 (40,5)	< 0,001

Tabela 2 – Comorbidades presentes comparando entre os idosos vacinados e não vacinados contra *Influenza* em Tubarão (SC) (2010)

Comorbidades	Casos n (%)	Controles n (%)	Valor de p
IAM	17 (12,8)	8 (6,1)	0,047
ICC	24 (18,0)	18 (13,6)	0,365
Doenças respiratórias	15 (11,3)	16 (12,0)	0,848
Doenças neurológicas	18 (13,5)	12 (9,0)	0,245
Dislipidemia	65 (48,9)	44 (33,1)	0,029
HAS	95 (71,4)	75 (56,4)	0,028
DM	41 (30,8)	22 (16,5)	0,005

IAM = infarto agudo do miocárdio; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes *mellitus*.

vacinados. Outros motivos para consulta médica também não se mostraram significativos. Entretanto, quando o número médio de consultas médicas foi avaliado, na sua totalidade, houve diferença estatisticamente significativa, 2,4 ± 1,4 entre os idosos vacinados *versus* 1,9 ± 1,3 entre os não vacinados ( $p = 0,005$ ).

Dentre os casos, 21,5% dos indivíduos foram internados no último ano. Destes, 14,3% por motivo respiratório. Já entre os controles, a internação esteve presente em 15,3% dos idosos, e em 15% destes por quadro respiratório.

Dentre os sujeitos da pesquisa foram constatados apenas três óbitos entre os casos (2,3%) e dois entre os controles (1,5%), no período estudado ( $p = 0,500$ ).

## DISCUSSÃO

Os idosos vacinados se mostraram menos propensos a ter episódios compatíveis com gripe, porém, quando os apresentaram, a sua intensidade foi igual nos dois grupos, já que não houve diferença significativa nos sinais e sintomas de *Influenza*. HAS, IAM, dislipidemias e DM se mostraram fatores associados a maior realização da vacina, assim como vacinação prévia. Não foram encontradas diferenças em procura por atendimento médico, internações e óbitos entre os dois grupos estudados.

Em São Paulo (2001)<sup>13</sup>, houve redução no número de episódios compatíveis com gripe em idosos vacinados em relação aos não vacinados, corroborando os resultados encontrados no presente estudo. Em estudo realizado na Holanda, Govaert e col.<sup>14</sup> demonstraram que a vacinação pode reduzir pela metade a *Influenza* clínica e sorológica em idosos vivendo na comunidade. Outros autores também encontraram diminuição na incidência de gripe e suas complicações em indivíduos vacinados<sup>15-17</sup>.

Os pacientes que tomaram vacina tiveram uma chance menor de apresentar mais de um episódio de gripe ao ano, comparados aos que não tomaram a vacina. Outro estudo demonstrou que 42% dos vacinados e 36,5% dos não vacinados apresentaram entre um e dois resfriados no ano. Quando analisado um maior número de episódios de gripe no ano (três vezes ou mais), os vacinados apresentaram 10,7% *versus* 5,8% dos não vacinados<sup>18</sup>.

Os sintomas de *Influenza* se mostraram semelhantes nos dois grupos estudados. Outros estudos também encontraram a presença desses sintomas em indivíduos vacinados<sup>18,19</sup>, já que a vacinação oferece proteção parcial, decrescente com a idade e apenas contra os vírus que fazem parte da composição da vacina e outros vírus

respiratórios ou bactérias podem provocar essa mesma sintomatologia<sup>3,19</sup>. Além disso, pode ter ocorrido uma distorção na percepção de gripe entre indivíduos vacinados.

Donalisio e col.<sup>19</sup> e Francisco e col.<sup>20</sup>, em estudos realizados em 2006, demonstraram maior taxa de vacinação entre os hipertensos, em consonância com o presente estudo. Não conseguiram demonstrar; entretanto, que DM e doença cardíaca fossem fatores associados à realização da vacina, ao contrário do presente estudo, no qual a vacinação ocorreu mais em portadores de DM, IAM e dislipidemias. Outros estudos, porém, apresentaram DM<sup>3,18</sup> e doenças cardíacas<sup>21</sup> como fatores para maior realização da vacina contra *Influenza*. Uma hipótese para explicar a maior taxa de vacinação nesses idosos seria a maior proximidade destes pacientes portadores de doenças não transmissíveis com o sistema de saúde de atenção primária, fazendo que eles recebam maiores informações sobre imunoprofilaxia e mais estimulados a realizá-la<sup>3,19</sup>.

As doenças respiratórias, por outro lado, por apresentarem um tratamento mais complexo, que muitas vezes demanda atenção secundária, paradoxalmente não foram fatores de proteção para a realização da vacina. Moura e Silva<sup>22</sup> demonstraram que profissionais de saúde pouco indicam a vacina, mesmo para pacientes com indicação clínica para realizá-la. Talvez por isso, nenhum estudo encontrou relação estatisticamente significativa entre a vacinação e doenças pulmonares crônicas pré-existentes.

No presente estudo foi encontrada uma associação entre a realização de vacinas em anos anteriores como fator de proteção para a realização da vacina em 2010. Outro estudo realizado em Tubarão (SC)<sup>18</sup> mostrou que 85% da população idosa que se vacinou em 2008 já haviam sido vacinadas anteriormente, demonstrando que após o primeiro contato com a vacina muitos idosos superam seus temores em relação à ela<sup>23</sup>.

A procura por atendimento médico, inclusive por quadros respiratórios, foi semelhante entre os grupos estudados. Os idosos vacinados, entretanto, referiram ter realizado um maior número de consultas. Uma hipótese para explicar esse fato seria de que os vacinados têm maior contato com o sistema de saúde e, possivelmente, maior preocupação com seu estado de saúde, já que a prevalência de doenças não transmissíveis é maior nesse grupo, o que revela uma preocupação com o autocuidado.

Indicadores de morbidade vêm sendo utilizados na avaliação indireta da infecção por *Influenza* na comunidade. Para França e col.<sup>24</sup>, a frequência de internações é uma estimativa mais próxima da morbidade devido à *Influenza* do que as medidas de mortalidade<sup>17</sup>.

A taxa de internação de idosos vacinados por quadro respiratório ficou em 14,3%, percentual próximo ao encontrado por Francisco e col.<sup>3</sup>, que foi de 10% a 11%. Neste estudo, a taxa de hospitalização dos idosos não vacinados se mostrou semelhante a dos vacinados, assim como encontrado em São Paulo (2001)<sup>13</sup>. Estudo conduzido em Fortaleza (CE)<sup>25</sup> também não conseguiu demonstrar a queda de internações por qualquer motivo em decorrência de quadro respiratório entre os idosos vacinados. Shapiro e col.<sup>26</sup>, por outro lado, demonstraram diminuição substancial na hospitalização “por qualquer razão” entre idosos de alto risco vacinados contra gripe.

Vários autores demonstraram a vacinação contra *Influenza* como fator de proteção na diminuição da mortalidade<sup>11,16,25,26</sup>, inclusi-

ve por processos respiratórios<sup>4</sup>. O presente estudo não conseguiu mostrar diferença significativa entre os dois grupos estudados, possivelmente pelo pequeno número de óbitos entre os idosos entrevistados, pelo tempo insuficiente de acompanhamento e pelo delineamento do estudo que, sabidamente, pode induzir a um viés de sobrevivência.

## CONCLUSÃO

Apesar dos idosos vacinados terem apresentado um número menor de episódios relatados de gripe, as taxas de internação e de mortalidade se mostraram semelhantes nos dois grupos, o que talvez demonstre que o número de casos confirmados de gripe por *Influenza* seja pequeno, não trazendo impacto sobre esta população, além de ampla cobertura vacinal.

Por ser um estudo de caso controle, pode ter sido afetado o efeito da vacina para avaliar morbidade e mortalidade. Sugere-se a realização de um ensaio clínico randomizado ou *coorte* prospectiva para demonstrar esta possível redução. Além disso, o estudo encontrou como limitação a dificuldade de lembrança dos idosos ao responder o questionário.

## REFERÊNCIAS

1. Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. Rev Saúde Pública. 2009; 43(3):548-54.
2. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. Cien Saúde Coletiva. 2004; 9(4):897-908.
3. Francisco PMSB, Donalisio MR, Latorre MRDO. Internações por doenças respiratórias em idosos e a intervenção vacinal contra *Influenza* no Estado de São Paulo. Rev Bras Epidemiol. 2004; 7(2):220-7.
4. Francisco PMSB, Donalisio MRC, Latorre MRDO. Impacto da vacinação contra *Influenza* na mortalidade por doenças respiratórias em idosos. Rev Saúde Pública. 2005; 39(1):75-81.
5. Donalisio MR. Política brasileira de vacinação contra a *Influenza* e seu impacto sobre a saúde do idoso. Cad Saúde Pública. 2007; 23(3):494-5.
6. Voordouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, et al. Annual revaccination against *Influenza* and mortality risk in community-dwelling elderly persons. JAMA. 2004; 292(17):2089-95.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Informe Técnico: Campanha Nacional de Vacinação contra a *Influenza* 2012. Brasília (DF), 2012. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe\\_tecnico\\_campagna\\_influenza\\_2012.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_tecnico_campagna_influenza_2012.pdf). Acesso em 15 mai 2012.
8. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 19(3):CD004876.
9. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 17(2):CD004876.
10. Luna EJA, Gattás VL. Effectiveness of the Brazilian influenza vaccination policy, a systematic review. Rev Inst Med Trop. 2010; 52(4):175-81.
11. Ferrer ALM, Marcon SS, Santana RG. Hospital morbidity among elderly patients, before and after *Influenza* vaccination in the state of Paraná. Rev Lat Am Enferm 2008; 16(5): 832-7.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim informativo: *Influenza*. Disponível em: <http://portalsaude.gov.br>

- saude.gov.br/portalsaude/noticia/6184/785/boletim-informativo-\_influenza.html. Acesso em 15 mai 2011.
13. Gutierrez EB, Li HY, Santos ACDS, Lopes MH. Effectiveness of Influenza vaccination in elderly outpatients in São Paulo city, Brazil. *Rev Inst Med Trop*. 2001;43(6):317-20.
  14. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of Influenza vaccination in elderly individuals – A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272(21):1661-5.
  15. Voordouw BC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, et al. Annual Influenza vaccination in community-dwelling elderly individuals and the risk of lower respiratory tract infections or pneumonia. *Arch Intern Med*. 2006;166(18):1980-5.
  16. Voordouw BC, van der Linden PD, Simonian S, et al. Influenza vaccination in community-dwelling elderly: impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Arch Intern Med*. 2003; 163(9):1089-94.
  17. Groenwold RH, Hoes AW, Hak E. Impact of Influenza vaccination on mortality risk among the elderly. *Eur Respir J*. 2009; 34(1):56-62.
  18. Pereira TSS, Freire AT, Braga AD, et al. Estudo dos efeitos adversos e do efeito protetor da vacina contra Influenza em idosos vacinados pela rede pública no município de Tubarão, Estado de Santa Catarina. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(1):48-52.
  19. Donalisio MR, Ruiz T, Cordeiro R. Fatores associados à vacinação contra Influenza em idosos em município do Sudeste do Brasil. *Rev Saúde Pública* 2006;40(1):115-9.
  20. Francisco PMSB, Donalisio MR, Barros MBA, et al. Fatores associados à vacinação contra a Influenza em idosos. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;19(4):259-64.
  21. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between Influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med*. 1999;130(5):397-403.
  22. Moura M, Silva LJ. Pesquisa de opinião sobre as campanhas de vacinação contra a Influenza no estado de São Paulo. *Bol Epidemiol Paulista*. 2004;1:8-10.
  23. Araújo TME, Lino FS, Nascimento DJC, et al. Vacina contra Influenza: conhecimentos, atitudes e práticas de idosos em Teresina. *Rev Bras Enferm*. 2007;60(4):439-43.
  24. França ISX, Marinho DDT, Baptista RS. Infecções respiratórias em idosos e vacinação anti-influenza: índices de morbi-mortalidade. *Rev Rene Fortaleza*. 2008;9(3):52-61.
  25. Façanha MC. Impacto da vacinação de maiores de 60 anos para Influenza sobre as internações e óbitos por doenças respiratórias e circulatórias em Fortaleza-CE-Brasil. *J Bras Pneumol*. 2003;31(85):415-20.
  26. Shapiro Y, Shemer J, Heymann A, et al. Influenza vaccination: reduction in hospitalizations and death rates among members of “Maccabi Healthcare Services” during the 2000-2001 Influenza Season. *Isr Med Assoc J*. 2003;5(10):706-8.

# Resposta da pressão arterial ao estresse agudo traumático em urgências ortopédicas\*

## *Blood pressure response to acute traumatic stress in orthopedic emergencies*

Jose Raul Espinosa Cacho<sup>1</sup>, Tiago Vilela Santos<sup>2</sup>, Rafael Santos Gon<sup>2</sup>

\*Recebido do Hospital da Vida. Dourados, MS.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Pacientes vítimas de trauma ortopédico apresentam como resposta ao estresse, elevação transitória da frequência cardíaca e da pressão arterial (PA), fenômenos da reatividade cardiovascular, sendo erroneamente classificados como hipertensos, e medicados como tal. O objetivo deste estudo foi avaliar os pacientes com elevação transitória da PA, bem como os hipertensos.

**MÉTODO:** Estudo transversal, realizado em hospital de referência, na cidade de Dourados, MS. A amostra foi de 50 indivíduos, vítimas de trauma ortopédico, com idade  $\geq 18$  anos. Foram excluídos os pacientes com período de internação menor que 24h, trauma grave ou instabilidade hemodinâmica. Foram realizadas diariamente, três medidas da PA em um dos membros superiores, com intervalo de um minuto entre as medidas, e a média das duas últimas medidas foi considerada a PA do indivíduo. Para as aferições foi utilizado aparelho de coluna de mercúrio de acordo com as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Para o diagnóstico de hipertensão o critério foi pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, estado civil, raça, escolaridade, diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica (HAS), tratamento farmacológico para HAS, comorbidades associadas, PAS e PAD.

**RESULTADOS:** A idade média dos pacientes foi de  $31,9 \pm 14,7$  anos para normotensos,  $41,2 \pm 17,7$  para elevação transitória e  $41,0 \pm 19,8$  para hipertensos. Foram classificados como: em normotensos (50%), elevação transitória (26%) e hipertensos (24%).

**CONCLUSÃO:** A reatividade cardiovascular ao trauma provoca elevação transitória da PA. A sua interpretação correta na urgên-

cia tem papel importante no diagnóstico e cuidados da doença hipertensiva.

**Descritores:** Estresse, Pressão arterial, Reatividade cardiovascular, Traumatismo.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** In response to stress, orthopedic trauma patients present transient elevation in heart rate and blood pressure (BP), cardiovascular reactivity phenomena, being wrongly classified as hypertensive, and treated as such. The aim of this study was to evaluate patients with transient elevation of BP, as well as hypertension.

**METHOD:** Cross-sectional study in reference hospital in the city of Dourados, state of Mato Grosso do Sul (MS). The sample consisted of 50 patients, victims of orthopedic trauma, aged  $\geq 18$  years. We excluded patients hospitalized for less than 24 hours, with severe trauma, or hemodynamically instable. Three BP measurements were performed daily in either upper limb, with an interval of one minute, and the average of the last two measurements was considered the subject's BP. For the measurements, a mercury column device according to the V Brazilian Guidelines on Hypertension was used. The criterion for diagnosing hypertension was systolic blood pressure (SBP)  $\geq 140$  or diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 90$  mmHg. The variables analyzed were: age, gender, marital status, race, education level, previous diagnosis of systemic hypertension (SH), pharmacological treatment for SH, associated comorbidities, SBP and DBP.

**RESULTS:** The average age of patients was  $31.9 \pm 14.7$  years for normotensives,  $41.2 \pm 17.7$  to transient elevation and  $41.0 \pm 19.8$  for hypertensive patients. They were classified as normotensive (50%), transient elevation (26%) and hypertensive (24%).

**CONCLUSION:** The cardiovascular reactivity to trauma causes transient elevation of blood pressure. The correct interpretation of BP levels in trauma patients has an important role in the diagnosis and care of hypertensive disease.

**Keywords:** Blood pressure, Cardiovascular reactivity, Stress, Trauma.

### INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA)<sup>1</sup>. O aumento dos níveis tensionais representa um fator de risco independente, linear e contínuo para doenças cardiovasculares (DCV)<sup>2</sup>.

1. Coordenador da Liga de Hipertensão da Universidade Federal da Grande Dourados. Mato Grosso do Sul, MS, Brasil.

2. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal da Grande Dourados. Mato Grosso do Sul, MS, Brasil.

Apresentado em 23 de novembro de 2011.

Aceito para publicação em 01 de novembro de 2012.

Endereço para correspondência:

Dr. Jose Raul Espinosa Cacho

Rua Joaquin Alves Taveira, 1940

79824-100 Dourados, MS.

Fones: (67) 3421-3249 – (67) 9971-1799

E-mail: joseraulespinosacacho@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

A HAS tem alta prevalência como fator de risco para DCV nos países industrializados. Porém, a prevalência atual em muitos países em desenvolvimento, particularmente em sociedades urbanas, é tão alta quanto em países desenvolvidos. A prevalência estimada no Brasil é de 30% na população acima de 40 anos considerando-se valores de PA  $\geq 140/90$  mmHg<sup>1</sup>.

Elevações agudas da PA em resposta ao estresse são geralmente atribuídas à atividade do sistema nervoso simpático. Outros processos podem também contribuir para a sua elevação aguda, que podem incluir diminuição do óxido nítrico endotelial (NO) e a supressão do efeito vagal.

O efeito do estresse liberando adrenalina e noradrenalina é a resposta ao estímulo dos barorreceptores em curto prazo, e estudos recentes vêm demonstrando a participação destes receptores também em longo prazo, na regulação da PA e da frequência cardíaca<sup>3</sup>.

O estresse além de estimular a liberação de adrenalina e noradrenalina, age também incrementado a liberação de renina plasmática, com maior participação do sistema angiotensina-aldosterona, seguido do aumento da angiotensina II, que com o seu efeito vasoconstritor age na arquitetura das artérias provocando disfunção endotelial e remodelamento dos vasos, com diminuição do lúmen arterial, aumentando a resistência vascular<sup>4</sup>.

Embora o estresse, nas suas diversas formas, possa induzir aumentos transitórios da PA, a pergunta que surge é se ele tem suficiente efeito para provocar o aumento persistente da PA ou agravar a pré-existente<sup>5</sup>.

O exato momento como esses mecanismos provocam a HAS permanece no campo das hipóteses<sup>4</sup>.

A elevação tensional transitória provocada pelo estresse (dor, ansiedade) durante o atendimento médico de emergência, faz com que os pacientes sejam erroneamente classificados como portadores de HAS, sendo medicados como tal. Nesta circunstância consideram-se apenas as cifras pressóricas do momento do atendimento, às vezes com consequências desastrosas<sup>6,7</sup>.

O objetivo deste estudo foi estimar a resposta pressórica ao estresse agudo por trauma ortopédico, e avaliar que pacientes tinham elevação transitória dos níveis de PA como manifestação da reatividade cardiovascular e quais eram os verdadeiros hipertensos.

## MÉTODO

Estudo transversal, em amostra de conveniência, no período de 11 de maio a 13 de setembro de 2010, em hospital de urgência na cidade de Dourados, MS. A amostra foi constituída por 50 indivíduos vítimas de trauma ortopédico, com idade acima de 18 anos, admitidos na unidade hospitalar.

Foram excluídos os pacientes com internação menor que 24h, pacientes com trauma grave que foram internados em unidade de terapia intensiva (UTI) ou com instabilidade hemodinâmica. Todos os pacientes foram submetidos, em cada avaliação diária, a três medidas da PA em um dos membros superiores, com intervalo de um minuto entre elas, sendo a média das duas últimas considerada a PA do indivíduo. As medidas da PA foram realizadas por dois pesquisadores treinados, utilizando aparelho de coluna de mercúrio de acordo com as normas das V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>1</sup>.

A PA de cada paciente foi medida nas primeiras 24h de internação, e em todos os dias subsequentes até o momento da alta.

Para a definição de HAS foi utilizado o critério das V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial: pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg.

As variáveis analisadas foram: idade, sexo, estado civil, raça, escolaridade, diagnóstico prévio de HAS, tratamento farmacológico para HAS, comorbidades associadas, PAS e PAD.

A análise estatística baseou-se no levantamento, classificação e distribuição da frequência das classes de interesse de forma descritiva. As variáveis qualitativas apresentadas foram as frequências absoluta (n) e percentual (%), com respectivas média, mediana e o desvio-padrão, quando foi o caso.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos pela Instituição, processo nº 009/2010.

## RESULTADOS

Dos 50 pacientes avaliados a idade média variou entre  $31,9 \pm 14,7$  anos para a classe de normotensos,  $41,2 \pm 17,7$  para elevação transitória e  $41,0 \pm 19,8$  para hipertensos.

A maioria dos participantes era do sexo masculino (98%), solteiros (52%) e pardos (46%); dentre eles 40,8% com estudo fundamental incompleto, 6,0% com diagnóstico estabelecido de HAS, 4,0% utilizavam hipotensores e 88% sem comorbidades.

Os valores da PA obtidos permitiram classificar a população avaliada em normotensos (50%), elevação transitória (26%) e hipertensos (24%) (Gráficos 1 e 2).

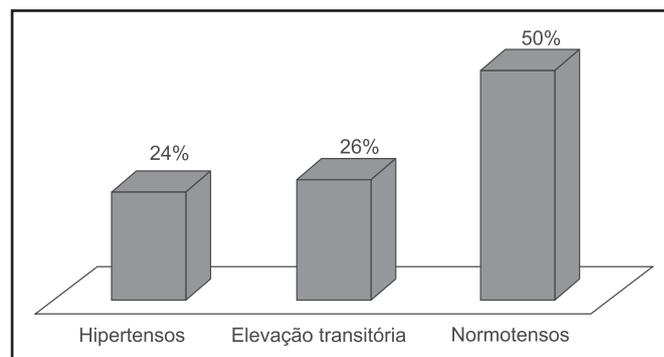


Gráfico 1 – Classificação pela pressão arterial.

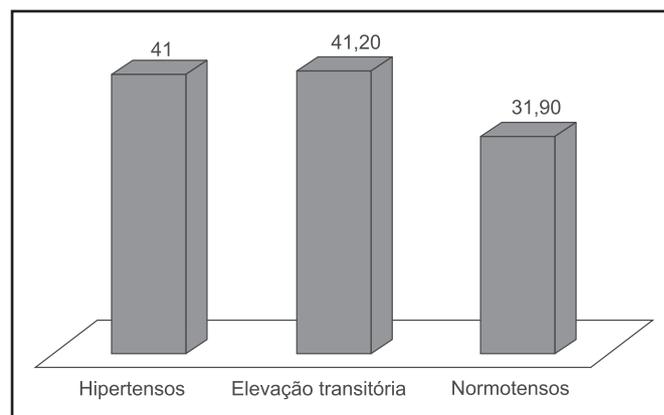


Gráfico 2 – Média de idade por classificação de pressão arterial.

## DISCUSSÃO

Ao longo dos últimos anos, a PA tornou-se reconhecida como uma variável contínua, impossível de caracterizar com precisão, exceto por múltiplas medidas sob várias condições, quando então é possível realizar o diagnóstico preciso<sup>1,2,8</sup>.

A variabilidade da PA em medidas repetidas, tanto em uma única avaliação, quanto em ocasiões distintas, é muito maior do que se pode perceber. As consequências negativas de não reconhecer e lidar com esta variabilidade são óbvias, pois os pacientes podem ser rotulados erroneamente como hipertensos ou normotensos, além de poder associar-se ao acometimento de órgãos-alvo.

As variações biológicas da PA podem ser aleatórias ou sistemáticas, as diferenças entre medidas repetidas pelo mesmo observador e método são variações de caráter aleatório, porém quando existe diferença entre diferentes observadores ou métodos, podem ser aleatórias e sistemáticas<sup>8</sup>.

As primeiras são incontroláveis, mas podem ser reduzidas, repetindo a medida tantas vezes quanto necessárias; as sistemáticas são provocadas por algo que afeta o paciente, o examinador, o esfigmomanômetro ou o procedimento, sendo controláveis, mas se não forem reconhecidas não podem ser reduzidas por múltiplas leituras.

Sua variabilidade depende de diferentes fontes: do período diurno ou noturno, sazonal em curto prazo, e afetada pela respiração e batimentos cardíacos que estão sob a influência do sistema nervoso autônomo<sup>5</sup>.

Os Descritores em Ciências da Saúde define o estresse como o efeito desfavorável de fatores ambientais (estressores) sobre as funções fisiológicas de um organismo. O estresse fisiológico não resolvido e prolongado pode afetar a homeostase do organismo, levando a perdas ou afecções.

Entre as diversas alterações provocadas pelo estresse, chama a atenção a hiperreatividade do sistema nervoso simpático, denominada reatividade cardiovascular, definida como tendência a exibir a frequência cardíaca e PA exageradas<sup>9</sup>.

A reatividade cardiovascular excessiva ao estresse psicológico pode ter um papel na fisiopatologia da hipertensão essencial. Essa hipótese foi avaliada em pelo menos sete estudos de grande escala que têm utilizado o teste pressor ao frio (cold pressor) para provocar alterações da pressão arterial<sup>10</sup>.

Evidências da literatura demonstram consistente associação entre estresse (reatividade cardiovascular) e PA em indivíduos jovens após exposição a testes como videogames, cálculos matemáticos ou *cold pressor* teste, com aparecimento de hipertensão após período de um a seis anos. A reatividade cardiovascular teria, de acordo com estes estudos, efeito preditor no desenvolvimento de doença subclínica como hipertrofia do ventrículo esquerdo e hipertensão arterial, ou em novos eventos em alguns pacientes com hipertensão essencial ou coronariopatia já estabelecida<sup>9-11</sup>.

Episódios repetidos de reatividade cardiovascular aumentada podem contribuir para o desenvolvimento da hipertensão através da promoção de remodelamento vascular<sup>12</sup>.

Os traumas físicos incluindo os ortopédicos têm efeito estressor, e desta forma agem como o gatilho que ativa o sistema nervoso simpático, e assim a reatividade cardiovascular<sup>8-12</sup>.

Este estudo demonstrou que a elevação transitória da PA (manifestação da reatividade cardiovascular) esteve presente em 26%

dos indivíduos e que 24% eram hipertensos. Os dados encontrados de elevação transitória da PA estão de acordo com artigo de Unger e Parati que afirmam que não há nenhuma dúvida de que o estresse, em suas várias formas, pode induzir elevações transitórias da PA<sup>7</sup>.

No grupo com elevação transitória da PA, o seu seguimento diário apresentou, após 12h de internação, regressão aos níveis de normalidade, indicando que estes pacientes não eram hipertensos verdadeiros, e que a ansiedade, medo e dor eram os responsáveis pelo o seu aumento, que pode inicialmente ser interpretado erroneamente como hipertensão arterial.

Nestas circunstâncias, não há indicação de fármacos de efeito hipotensor, estando indicado o uso de analgésicos ou ansiolíticos, que em curto período fará retornar a PA a níveis normais. Lima e col. em estudo realizado em serviço de emergência, após nove horas usando o grupo de fármacos, promoveu o retorno aos níveis pressóricos normais<sup>6</sup>.

A idade média encontrada no estudo para pacientes com hipertensão transitória foi de  $41,2 \pm 17,7$  anos e estes dados são concordantes com metanálise de Gasperin e col. na qual indivíduos entre 46 e 64 anos com reatividade cardiovascular apresentaram cerca de duas vezes mais probabilidade de desenvolver HAS ou aumentar a PA do que os adultos jovens<sup>13</sup>.

Os pacientes envolvidos em acidentes de trabalho e automobilísticos (principais causas de traumas ortopédicos observados). Buckley e Kaloupek em metanálise referem que em 59% dos estudos avaliados a amostra era exclusiva de indivíduos do sexo masculino já que foi realizada em veteranos de guerra, nos quais foi também detectado o fenômeno de reatividade cardiovascular<sup>12,14,15</sup>.

O estudo tem limitações, merecendo algumas considerações, por tratar-se de um serviço de referência, amostras de conveniência são passíveis de viés de recrutamento; o fato dos pacientes serem na maioria do sexo masculino e a amostra pequena podem interferir na análise dos resultados.

## CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos foi possível observar a presença da reatividade cardiovascular ao trauma agudo, manifestando-se como elevação transitória da PA. A medição e acompanhamento adequados, desde a admissão desses pacientes, possuem importante papel no diagnóstico e cuidados da doença hipertensiva, sendo necessário diagnosticar de forma acurada o verdadeiro hipertenso e aquele apenas com elevação transitória.

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Rev Bras Hipertens. 2006;13(4):256-312.
2. 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.
3. DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension recent developments. Hypertension. 2004;43(2):147-50.
4. Jennings JR, Zanstra Y. Is the brain the essential in hypertension? Neuroimage. 2009;47(3):914-21.

5. Kaplan NM. Hipertensão sistêmica: mecanismos e diagnóstico. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, (editores). Tratado de doenças cardiovasculares. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 962-93.
6. Lima SG, Nascimento LS, Santos CN, et al. Hipertensão arterial sistêmica no setor de emergência: o uso de medicamentos sintomáticos como alternativa de tratamento. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(2):115-23.
7. Unger T, Parati, G. Acute stress and long-lasting blood pressure elevation: a possible cause of established hypertension? *J Hypertens.* 2005;23(2):261-3.
8. Newman TB, Konh MA. Evidence-based diagnosis. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 295.
9. Treiber FA, Kamarck T, Schneiderman N, et al. Cardiovascular reactivity and development of preclinical and clinical disease states. *Psychosom Med.* 2003;65(1):46-62.
10. Matthews KA, Salomon K, Brady SS, et al. Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure in adolescence. *Psychosom Med.* 2003;65(3):410-5.
11. Matthews KA, Woodall KL, Allen MT, et al. Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. *Hypertension.* 1993;22(4):479-85.
12. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy circulation. *Circulation.* 1999;99(16):2192-217.
13. Gasperin D, Netuveli G, Dias-da-Costa JS, et al. Effect of psychological stress on blood pressure increase: a meta-analysis of cohort studies. *Cad Saude Publica.* 2009;25(4):715-26.
14. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens.* 2000;13(6 Pt 2):99S-105S.
15. Buckley TC, Kaloupek DG. A meta-analytic examination of basal cardiovascular activity in posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med.* 2001;63(4):585-94.

# Análise comparativa entre dois escores na previsão de mortalidade em unidade terapia intensiva\*

## Comparative analysis between two scores in predicting mortality in intensive care unit

Priscilla Nogueira Gomes Hissa<sup>1</sup>, Marcelo Rocha Nasser Hissa<sup>2</sup>, Paulo Sérgio Ramos de Araújo<sup>3</sup>

\*Recebido da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Agamenon Magalhães (HAM). Recife, PE.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** É cada vez maior o número de pacientes com necessidade de internação em unidades de terapia intensiva (UTI). Com o intuito de aperfeiçoar essas vagas foram criados sistemas de pontuações que possibilitam a redistribuição de pacientes com base em critérios de gravidade e prognóstico. O *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II e o *Sepsis Related Organ Failure Assessment* (SOFA) são índices que podem ser realizados para avaliar tais critérios. O objetivo deste estudo foi avaliar esses critérios dentro do contexto da UTI.

**MÉTODO:** Análise populacional de estudo estratificada pelo desfecho da internação na UTI. Na busca da associação das variáveis independentes com a dependente foi aplicado o teste Qui-quadrado de Pearson. Ao comparar os escores APACHE II e SOFA, segundo o desfecho da internação, foi aplicado o teste não paramétrico para amostras independentes de Mann-Whitney.

**RESULTADOS:** Na comparação entre as medianas dos escores APACHE II entre os grupos de pacientes que foram a óbito e tiveram alta na internação da UTI, observou-se que no primeiro grupo o escore de gravidade teve mediana igual a 25 pontos, com percentil 25 igual a 19 pontos, enquanto que no grupo de pacientes que tiveram alta a mediana do APACHE foi de 18 pontos, com percentil de 75; igual a 23 pontos. Na análise do SOFA os resultados foram semelhantes: no grupo de pacientes que foi a óbito a mediana do escore foi de 8 pontos, com percentil 25 também de 8 pontos. No grupo que teve alta, o escore mediano do SOFA foi de 4 pontos e percentil 75 igual a 7 pontos.

**CONCLUSÃO:** O SOFA e o APACHE II mostraram desempenhos semelhantes, contudo o primeiro é influenciado por condutas empregadas em cada UTI e há necessidade de ser calculado a cada 48h, e o segundo é de fácil execução e não sofre influência da abordagem médica.

**Descritores:** APACHE II, Preditores de sobrevida, SOFA.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The number of patients needing admission in intensive care units (ICU) is increasing. In order to optimize these vacancies scoring systems were created which allow the redistribution of patients on the basis of severity and prognosis criteria. The *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II and *Sepsis Related Organ Failure Assessment* (SOFA) are indexes that can be performed to evaluate these criteria. This study proposes to evaluate these criteria within ICU settings.

**METHOD:** Population analysis of study stratified by the outcome of ICU stay. In search for the association between independent and dependent variables a Chi-square test was used. By comparing the APACHE II and SOFA scores, according to hospitalization outcome, we applied the nonparametric test for independent samples of Mann-Whitney test.

**RESULTS:** When comparing the median APACHE II scores between groups of patients who died during hospitalization and were discharged from the ICU, it is observed that in the former group the severity score had a median score of 25 points, 25<sup>th</sup> percentile equal to 19 points, while in the group of patients who were discharged the median APACHE score was 18, with 75<sup>th</sup> percentile, equal to 23 points. In SOFA analysis, the results were similar: in the group of patients who died the median score was 8 points, with 25<sup>th</sup> percentile of 8 points. In the group that was discharged, the median SOFA score was 4 points and 75<sup>th</sup> percentile equal to 7 points.

**CONCLUSION:** The APACHE II and SOFA scores showed similar results, although the former is influenced by behaviors employed in each ICU, and it should be calculated every 48 hours, and the second is easy to perform and is not influenced by medical approach.

**Keywords:** APACHE II, SOFA, Survival predictors.

### INTRODUÇÃO

A unidade de terapia intensiva (UTI), considerada local de alta complexidade no hospital, tem por objetivo o atendimento a pa-

1. Médica Residente de Nefrologia do Hospital Geral de Fortaleza. Fortaleza, CE, Brasil.

2. Médico Residente de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE Brasil.

3. Médico Preceptor de Clínica Médica do Hospital Agamenon Magalhães. Fortaleza, CE, Brasil.

Apresentado em 12 de março de 2012.

Aceito para publicação em 13 de setembro de 2012.

Endereço para correspondência:

Dr. Marcelo Rocha Nasser Hissa

Rua Marcos Macedo, 900/703

60150-190 Recife, PE.

Fone: +55 (85) 9927-7368

E-mail: marcelo\_hissa@yahoo.com.br

cientes graves ou de risco, potencialmente recuperáveis, em sistema de vigilância contínua<sup>1</sup>. O aumento de doenças crônicas, o avanço médico em seus cuidados, associado ao envelhecimento da população, contribuem para o aumento da procura de cuidados intensivos<sup>2</sup>.

O Brasil possui 16.808 leitos hospitalares na rede pública destinada à UTI, correspondendo a menos que 40% do total de leitos de UTI<sup>3</sup>. Entre 2003 e 2010, o Ministério da Saúde ampliou a oferta de leitos de UTI no Sistema Único de Saúde (SUS) em mais 6.660 unidades, com um investimento de quase 500 milhões de reais<sup>3</sup>.

Com a finalidade de melhor utilização dos recursos destinados à UTI foram estabelecidos parâmetros para estratificar os pacientes que realmente serão beneficiados. A possibilidade de identificar os pacientes que terão maior chance de sobreviver em relação àqueles que terão maior probabilidade de morrer é fundamental para o fim de serem adotadas estratégias avançadas ou conservadoras, sempre à luz da observação clínica<sup>4</sup>.

Esses parâmetros podem ser úteis não só na avaliação do prognóstico dos pacientes em casos de internação, como também para o entendimento da eficiência das condutas empregadas nas diversas UTI<sup>5,6</sup>.

Dessa maneira, surgiram alguns sistemas de pontuação, os quais foram introduzidos nos cuidados intensivos, os chamados índices prognósticos, tendo como função primordial estimar a gravidade da doença, prever a mortalidade, avaliar o uso de recursos hospitalares, a eficácia dos cuidados intensivos, auxiliar nas decisões terapêuticas e éticas<sup>7</sup>.

Vários sistemas de pontos têm sido empregados tais como: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II), UNICAMP II (Modelo da Universidade de Campinas II), *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II), *Logistic Organ Dysfunction System* (LODS) e *Sepsis Related Organ Failure Assessment* (SOFA). Esses sistemas são calculados a partir do somatório de escores numéricos que correspondem a alterações clínicas/laboratoriais do paciente, variações demográficas e/ou quantidade de procedimentos empregados<sup>8</sup>.

O APACHE II foi introduzido em 1981 e modificado em 1985. Apresenta melhor poder preditivo<sup>7,9</sup> e baseia-se na hipótese de que a gravidade da doença aguda pode ser medida pela quantificação do grau de anormalidade de uma série de variedades fisiológicas, estimando-se a mortalidade. Apesar de ser o mais antigo sistema, o referido índice prognóstico tem sido extensivamente validado mundialmente, sendo um dos métodos mais utilizados como preditor de mortalidade<sup>10</sup>.

O APACHE II é de fácil e rápida execução e requer 12 variáveis clínicas: 1) frequência cardíaca, 2) frequência respiratória, 3) pressão arterial média, 4) temperatura, 5) oxigenação, 6) pH arterial, 7) sódio, 8) potássio 9) creatinina, 10) hematócrito, 11) leucócitos, 12) escala de coma de Glasgow. Emprega os piores valores registrados nas primeiras 24h após a admissão na UTI<sup>10</sup>.

Uma das vantagens deste sistema de pontos é não utilizar métodos invasivos para obtenção dos dados, além de considerar a inferência de uma condição cirúrgica ou alguma doença crônica. O resultado varia em uma escala de 0 a 71 pontos: quanto mais alto for este valor maior será o risco de mortalidade<sup>7</sup>. Seu emprego em pacientes cirúrgicos e de trauma tem sido controverso. Estudos

têm relatado sua capacidade em prognosticar com êxito a gravidade nessa população<sup>11,12</sup> porém, Alves e col.<sup>8</sup> e outros autores<sup>13</sup> têm sugerido a subestimação desse escore em pacientes cirúrgicos e após cirurgia cardíaca.

Outro índice prognóstico também bastante utilizado em UTI é o SOFA, o qual descreve quantitativamente o grau de disfunção orgânica ao longo do tempo e avalia morbidade em pacientes críticos sépticos. Todavia, estudos de metanálise sugerem que o SOFA pode ser utilizado em pacientes sem sepse, com o escopo de avaliar a mortalidade e como indicador de gravidade<sup>13,14</sup>.

Embora o SOFA tenha primariamente sido utilizado em pacientes críticos para prognosticar risco de morte, vários estudos<sup>12,15</sup> validaram este sistema. Hwang e col.<sup>12</sup> avaliaram este índice em pacientes submetidos à operação de grande porte e pós-trauma em UTI que apresentaram grande índice de morbidez e mortalidade<sup>12,15</sup>.

O SOFA é obtido por meio de um esquema de pontuação que atribui 1 a 4 pontos, utilizando variáveis como contagem de plaquetas, bilirrubina, índice de oxigenação, uso de fármacos vasoativos, escala de coma de Glasgow e creatinina. Ao longo da permanência do paciente na UTI pode haver variações do resultado do SOFA<sup>14</sup>.

A pontuação do SOFA deve ser calculada 24h após admissão na UTI e a cada 48h durante a internação. A média e as pontuações mais altas são os preditivos de mortalidade. O gradiente do SOFA também é muito empregado como preditor de mortalidade, que é calculado pela diferença entre o SOFA máximo e o SOFA realizado na admissão. As pontuações do SOFA que aumentam em cerca de 30% durante a internação estão associadas à mortalidade de pelo menos 50%<sup>16,17</sup>.

O objetivo deste estudo foi analisar a mortalidade real dos pacientes admitidos em uma UTI de um hospital público e terciário, comparando com a mortalidade prevista nos sistema de escore APACHE II e SOFA.

## MÉTODO

Estudo prospectivo-observacional na UTI de adultos clínica/cirúrgica do Hospital Agamenon Magalhães (HAM), onde foram incluídos os pacientes internados consecutivamente durante o período de junho à agosto de 2011, após a assinatura do Termo de Consentimento de Livre Esclarecimento por responsável legal. Foram excluídos da amostra os pacientes com tempo de permanência em UTI menor que 24h, menores de 18 anos e os que foram readmitidos na UTI.

Os pacientes foram caracterizados nas primeiras 24h de admissão quanto ao sexo, idade, data de nascimento, motivo da internação (instabilidade hemodinâmica, sepse grave, hemorragia maciça, insuficiência respiratória, falência renal, distúrbio metabólico, pós-operatório, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico).

O motivo da internação aceito foi aquele indicado pelo médico que admitiu o paciente na unidade. Descreveu-se ainda a etiologia da doença de base (cardiovascular, metabólica, neurológica, respiratória, gastrointestinal, renal, hematológica e geniturinária). O SOFA foi calculado a partir dos exames laboratoriais e exame físico registrados nos prontuários. Não foi possível fazer o acom-

panhamento deste escore a cada 48h, já que dosagem de bilirrubinas não fazia parte da rotina diária da unidade.

Já o APACHE II foi calculado por médicos diaristas da UTI após 24h da admissão de cada paciente. Para cada variável fisiológica, valorizava-se a maior alteração mensurada 24 horas após a admissão. Todos os valores do APACHE II foram confirmados pela pesquisadora.

As variáveis estudadas foram analisadas diariamente pelo investigador principal até a alta ou o óbito dos pacientes da amostra. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Agamenon Magalhães (HAM) (sob nº CAAE 0080.0.236.000-2011).

### Análise estatística

Na análise dos dados foram utilizadas técnicas de estatística descritiva através de distribuições absolutas e percentuais e pelas medidas estatísticas: média, mediana, valor mínimo e valor máximo. Realizou-se análise descritiva da população de estudo estratificada pelo desfecho da internação na UTI (variável dependente). Na busca da associação das variáveis independentes com a dependente foi aplicado o teste Qui-quadrado de Pearson. Ao comparar os escores APACHE II e SOFA, segundo o desfecho da internação, foi aplicado o teste não paramétrico para amostras independentes de Mann-Whitney.

Em busca da correlação entre os escores foi aplicado o coeficiente de correlação de Spearman. A curva ROC foi desenvolvida para identificação do ponto de corte de ambos os escores testados (APACHE II e SOFA) e calculados as medidas de sensibilidade e especificidade com seus respectivos intervalos de confiança ao nível de 95%. Todos os testes foram analisados com nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). Para isso foi utilizado o *software* estatístico STATA na versão 9.0.

## RESULTADOS

Participaram do estudo 31 pacientes admitidos na UTI Geral do HAM, dos quais nove foram a óbito (29%). A idade média dos indivíduos estudados foi de  $47,6 \pm 17,3$  anos (mínima de 21 e máxima 88), não havendo diferença significativa apesar de se constatar maior média de idade no grupo que incorreu em óbito. A maioria dos pacientes foi do sexo feminino (77,4%), mas não houve diferença quando comparados com o grupo que foi a óbito. O principal motivo da internação foi insuficiência respiratória e entre as comorbidades, as doenças cardiovasculares foram as mais frequentes. Não houve também diferença no tempo de internação entre os indivíduos que tiveram alta ou óbito.

Em 2/3 dos pacientes o tempo de internação foi de sete dias ou mais (mínimo de dois e máximo de 70 dias). Quanto à condição de ter feito cirurgia, 25,8% dos pacientes internados foram submetidos ao procedimento, dos quais 63% em caráter de urgência (Tabela 1).

Na comparação entre as medianas dos escores APACHE II entre os grupos de pacientes que foram a óbito e tiveram alta na internação da UTI, observa-se que no grupo que foi a óbito o escore de gravidade teve mediana igual a 25 pontos, com percentil 25 igual a 19 pontos, ou seja, 75% dos pacientes que foram a óbito tinham escores acima de 20 pontos, enquanto que no grupo de pacientes que tiveram alta a mediana do APACHE foi de 18 pon-

Tabela 1 – Caracterização da população de estudo.

Características	Total de Pacientes	Óbito	Alta	p-valor
Número de pacientes	31	09 (29,0%)	22 (71,0%)	-
Idade	$47,6 \pm 17,3$	$53,9 \pm 18,4$	$45,0 \pm 16,6$	0,203
Sexo				
Masculino	07 (22,6%)	02 (22,2%)	05 (22,7%)	0,976
Feminino	24 (77,4%)	07 (77,8%)	17 (77,3%)	
Motivo da internação				
Instabilidade hemodinâmica	03 (9,7%)	03 (33,4%)	00 (-)	0,111
Sepse grave	05 (16,1%)	02 (22,2%)	03 (13,6%)	
Falência renal	06 (19,4%)	02 (22,2%)	04 (18,2%)	
Pós-operatório	06 (19,4%)	01 (11,1%)	05 (22,7%)	
Hemorragia maciça	01 (3,2%)	00 (-)	01 (4,5%)	
Insuficiência respiratória	09 (29,0%)	01 (11,1%)	08 (36,4%)	
Intoxicação exógena	01 (3,2%)	00 (-)	01 (4,6%)	
Duração da internação				
< 7 dias	10 (32,3%)	04 (44,4%)	06 (27,3%)	0,353
> 7 dias	21 (67,7%)	05 (55,6%)	16 (72,7%)	
Doenças de base				
DCV	07 (22,6%)	03 (33,3%)	04 (18,2%)	0,137
Respiratória	06 (19,4%)	01 (11,1%)	05 (22,7%)	
Metabólica	02 (6,4%)	02 (22,2%)	00 (-)	
Gastrointestinal	02 (6,4%)	01 (11,1%)	01 (4,6%)	
Neurológica	01 (3,2%)	01 (11,1%)	00 (-)	
Renal	03 (9,7%)	00 (-)	03 (13,6%)	
Reumatológica	03 (9,7%)	00 (-)	02 (9,1%)	
Geniturinário	03 (9,7%)	00 (-)	03 (13,6%)	
Outras	04 (12,9%)	01 (11,1%)	04 (18,2%)	
Submetido à cirurgia				
Não	23 (74,2%)	08 (88,9%)	15 (68,2%)	0,295
Sim, eletiva	03 (9,7%)	01 (11,1%)	02 (9,1%)	
Sim, urgência	05 (16,1%)	00 (-)	05 (22,7%)	
APACHE II*	19 (13; 25)	25 (19; 27)	18 (11; 23)	0,029
SOFA*	6 (4; 8)	8 (8; 14)	4 (3; 7)	0,002

\*Valores expressos em mediana ( $P_{25}$ ;  $P_{75}$ ) – Teste de Mann-Whitney para comparação das medianas. DCV = doença cardiovascular.

tos. Na comparação das medianas entre os grupos houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,029$ ) (Gráfico 1).

Na análise do SOFA os resultados foram semelhantes: no grupo de pacientes que foram a óbito a mediana do escore foi de 8 pontos, com percentil 25 também de 8 pontos, o que significa que 75% dos pacientes que foram a óbito tinham escores acima de 7 pontos. No grupo que teve alta, o escore mediano do SOFA foi de 4 pontos e percentil 75 igual a 7 pontos, ou seja, 75% dos pacientes que tiveram alta tinham escores do SOFA abaixo de 7 pontos (Gráfico 2). A diferença entre as medianas foi estatisticamente significativa ( $p = 0,002$ ) quando comparados os grupos (Tabela 1).

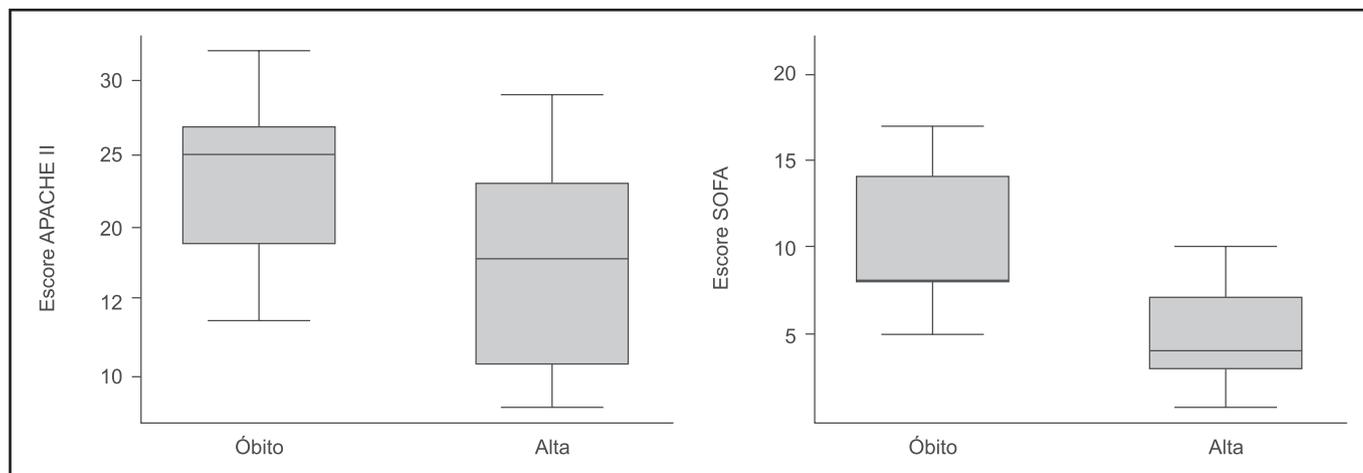


Gráfico 1 – Distribuição dos escores APACHE II e SOFA dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva, com os desfechos da internação.

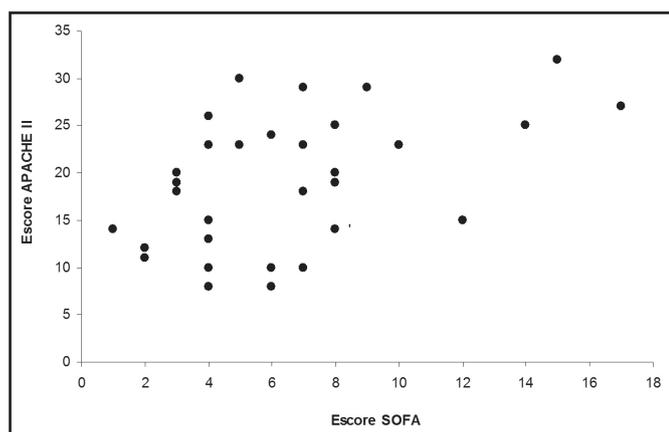


Gráfico 2 – Correlação entre o escore APACHE II e SOFA dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva.

\*Coeficiente de correlação de Spearman = 0,456 (p = 0,010).

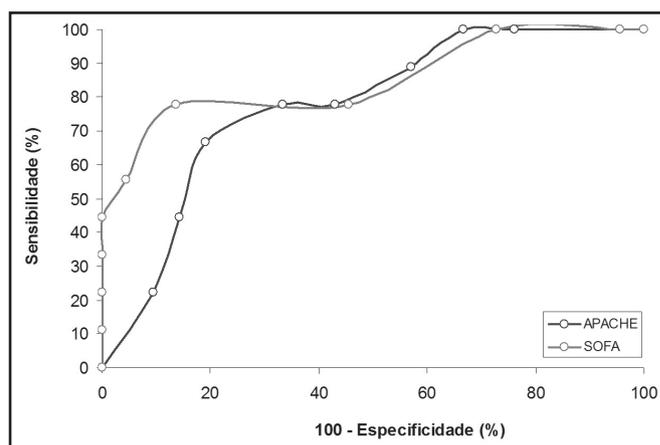


Gráfico 3 – Curva ROC dos escores APACHE II e SOFA na determinação da probabilidade de óbito dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva.

\*Áreas sob a curva (IC95%): APACHE II = 0,752 (0,553; 0,881); SOFA = 0,861 (0,702; 0,863).

\*\*Comparação entre as áreas: p-valor = 0,367.

De acordo com a análise comparativa dos escores, segundo desfecho da internação dos pacientes, notou-se que ambos tiveram diferença significativa indicando a relação de quanto maior o escore maior o risco de óbito.

Avaliando a curva ROC para os escores estudados, observa-se que o SOFA tem melhor sensibilidade e especificidade quando comparado ao APACHE (Gráfico 3).

A tabela 2 mostra a sensibilidade e especificidade dos escores APACHE II e SOFA com os diferentes pontos de corte.

Observa-se que em relação ao APACHE II com um ponto de corte acima de 18, a probabilidade de identificação de óbito pelo escore foi de aproximadamente 78%, porém a especificidade (probabilidade de identificação de alta) foi de 45,5%, o que pode implicar em um maior percentual de falso-positivo (Gráfico 4). Em relação ao SOFA o ponto que maximiza a sensibilidade e especificidade para identificação de óbito foi o escore maior ou igual a 8. Entre os pacientes que foram a óbito, que apresentaram escores maiores ou iguais a 8 a sensibilidade foi de 77,8%. A especificidade para aqueles que receberam alta, com valores abaixo de 8, foi de 86,4% (Tabela 3).

Tabela 2 – Sensibilidade e especificidade nos diferentes pontos de corte dos escores APACHE II e SOFA na determinação da probabilidade de óbito dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva

Ponto de Corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
<b>APACHE</b>		
≥ 18	77,8 (50,6 – 100,0)	45,5 (24,6 – 66,3)
≥ 20	66,7 (35,9 – 97,5)	59,1 (38,5 – 79,6)
≥ 22	66,7 (35,9 – 97,5)	68,2 (48,7 – 87,6)
<b>SOFA</b>		
≥ 6	77,8 (50,6 – 100,0)	54,5 (33,7 – 75,3)
≥ 8	77,8 (50,6 – 100,0)	86,4 (72,0 – 100,0)
≥ 10	44,4 (12,0 – 76,9)	95,5 (86,7 – 100,0)

Considerando o ponto de corte de 20 pontos, a probabilidade de identificação de óbito foi de 66,7%, ou seja, dois terços dos pacientes que foram a óbito tinham escores maior ou igual a 20 e sensibilidade igual a 59,1%. Acima de 22 pontos o escore APA-

Tabela 3 – Sensibilidade e especificidade nos diferentes pontos de corte do escore APACHE II na determinação da probabilidade de óbito dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva, segundo tempo de internação.

Ponto de Corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
< 7 dias		
≥ 18	100%	33,3%
≥ 20	100%	66,7%
≥ 22	100%	66,7%
≥ 7 dias		
≥ 18	60%	50,0%
≥ 20	40%	56,2%
≥ 22	40%	68,7%

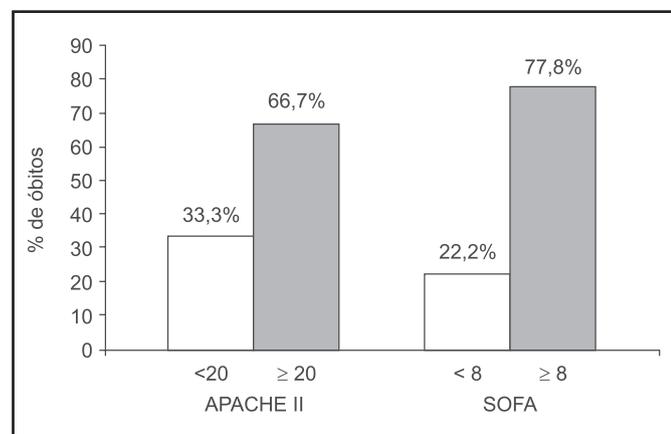


Gráfico 4 – Percentual de óbito segundo as categorias dos escores APACHE II e SOFA.

CHE teve a mesma sensibilidade, mas uma melhor especificidade, o que torna esse ponto de corte o ideal em termos estatísticos.

## DISCUSSÃO

A idade média dos indivíduos estudados foi de 47,6 anos não havendo diferença significativa apesar de uma maior média de idade no grupo que incorreu em óbito. A maioria dos pacientes foi do sexo feminino (77,4%), todavia não houve diferença quando comparados com o grupo que teve óbito, divergindo de alguns estudos<sup>10,16</sup>, segundo os quais a maioria dos pacientes eram do sexo masculino.

Assim como ressalta Ksouri e col.<sup>18</sup>, o motivo da internação mais prevalente na UTI do HAM foi por insuficiência respiratória. Entre os que não sobreviveram, as causas mais frequentes foram instabilidade hemodinâmica (três casos), sepse grave e falência renal (2 dois casos, cada). A comorbidade mais prevalente foi doenças cardiovasculares, equiparáveis a uma análise realizada na Austrália Ocidental<sup>16</sup>. No grupo dos não sobreviventes houve uma maior frequência de doenças cardiovasculares e metabólicas, enquanto no grupo dos sobreviventes, as doenças respiratórias e as doenças cardiovasculares prevaleceram.

Não houve diferença no tempo de internação entre os grupos de pacientes que foram a óbito ou tiveram alta. Apesar da frequência

de tempo de internação menor do que 7 dias ter sido maior no primeiro grupo.

Observou-se que o escore APACHE II teve uma melhor relação de sensibilidade e de especificidade quando o tempo de internação foi inferior a sete dias. Todos os óbitos ocorridos antes deste período apresentaram escores acima de 18 pontos. Os resultados diferem do obtido pelo estudo realizado por Pajonk, Fischer e Waydhas<sup>19</sup>, o qual possuiu número semelhante de pacientes, demonstrando que quanto maior o APACHE II, maior foi a duração de internação na UTI. Essa diferença pode ser parcialmente explicada pela observação de que a média do APACHE II do estudo foi de 19 pontos, enquanto a maioria dos pacientes desse estudo<sup>20</sup>, apresentou um APACHE II menor que 15.

Quando considerado o tempo de internação maior ou igual a sete dias, ainda que a sensibilidade do APACHE II neste estudo tenha sido reduzida a essas condições, a previsão de mortalidade de 40% foi equivalente ao que tem sido citado na literatura<sup>19</sup>.

Comparando-se os escores SOFA e APACHE II observou-se que houve uma correlação estatisticamente significativa ( $p = 0,010$ ), comprovando-se que o aumento do escore APACHE II também esteve relacionado a um aumento do escore SOFA.

Ao analisar o ponto que maximiza a sensibilidade dos testes na predição de probabilidade de morte, o APACHE II teve como ponto de corte 20 pontos. Nesse patamar, a pesquisa observou o percentual de óbitos na casa dos 66,7%, comparáveis a literatura vigente (realizados na África do Sul, na Escócia e no Brasil)<sup>20-23</sup>.

Em relação ao ponto de corte para o SOFA, 8 foi a pontuação determinada a partir do qual a proporção de óbitos atingiu valores de 77,8%. Ferreira e col.<sup>17</sup> demonstraram em sua análise que o SOFA na admissão até 9 pontos foi capaz de prever uma mortalidade de menos de 33%, porém concluiu que o SOFA médio teve melhor valor prognóstico do que o SOFA da admissão.

A partir da área sob a curva ROC (receiver operating characteristic) foi realizada a discriminação do estudo, isto é, entre as mortes previstas foi atribuída uma maior probabilidade de não sobreviventes em relação aos sobreviventes. Essa área representa o número de pacientes que morreram. Uma boa discriminação é obtida a partir de uma ROC acima de 0,7. O presente estudo em relação ao APACHE II obteve uma área de 0,752 (0,553; 0,881) e SOFA = 0,861 (0,702; 0,863), estando de acordo com a literatura mundial, no que se refere a sua boa discriminação<sup>20,24,25</sup>.

Ao avaliar a curva ROC para os escores estudados, nota-se que o SOFA da admissão apresentou maior área sob a curva do que o APACHE II. Todavia essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,367$ ) nem foi equiparável a uma análise realizada<sup>17</sup>. Esse estudo demonstrou que o APACHEII apresentava maior área sobre a curva ROC do que o SOFA. Sugere-se, então, melhor desempenho do SOFA da admissão como estimador do risco de morte quando comparado ao APACHE II.

Dessa maneira, dados da literatura<sup>21,26</sup> sugerem o uso do APACHE II como melhor preditor de mortalidade nas UTI quando este é comparado ao SOFA, divergindo do que foi encontrado nesta análise. Esta diferença pode em parte ser explicada pelo fato de o SOFA utilizado não foi o SOFA Max ou Delta, foi apenas o da admissão. No entanto, os dados apresentados nesta pesquisa são comparáveis à literatura, concernente à curva ROC o qual

evidencia que o SOFA da admissão foi melhor preditor de mortalidade que o APACHE II apenas em pacientes cirúrgicos<sup>27</sup>.

Entre as limitações do estudo, o pequeno tamanho da amostra pode ter colaborado para as dificuldades no emprego da análise estatística das variáveis, podendo ter dificultado a discriminação dos índices prognósticos calculados e estabelecimento de associações das variáveis e a impossibilidade de efetuar a calibração dos índices relatados.

Ultrapassadas as mencionadas limitações, chegou-se a conclusão que a precisão destes escores, SOFA e APACHE II, são fundamentais na avaliação de previsão de mortalidade da UTI. O SOFA permite ao intensivista estimar a evolução do paciente ao longo do internamento e com fácil realização. Contudo, sofre a influência das condutas empregadas em cada UTI e há necessidade de ser calculado pelo menos a cada 48h. Já o APACHE II, apenas com o seu cálculo realizado na admissão com suas 12 variáveis, permite ao intensivista prever de maneira fidedigna a mortalidade dos pacientes.

## CONCLUSÃO

Os achados demonstraram que o emprego dos escores APACHE II e SOFA no momento da admissão na unidade de pacientes críticos podem ser usados como preditores de mortalidade, a despeito de não ter sido possível avaliar a comparabilidade entre eles pela ausência de significância estatística.

## REFERÊNCIAS

- Juncal VR, Britto Neto LA, Camelier AA, et al. Impacto clínico do diagnóstico de sepse à admissão em UTI de um hospital privado em Salvador, Bahia. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):85-92.
- Hol KM, Knuiman M, Finn J, et al. Estimating long-term survival of critically ill patients: the PREDICT model. *PLoS One*. 2008;3(9):e3226.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Número 2.395, de 11 de Outubro de 2011. Organiza o Componente Hospitalar da Rede de Atenção às Urgências no âmbito do sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*. Nº 197, quinta-feira, 13 de outubro de 2011;79-82.
- Silvestre J, Coelho L, Póvoa P. Should C-reactive protein concentration at ICU discharge be used as a prognostic marker? *BMC Anesthesiol*. 2010;17(1):1-6.
- Ho KM, Dobb GJ, Kuiman M, et al. A comparison of admission and worst 24-hour Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores in predicting hospital mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2006;10(1):R4.
- Machado FO, Silva FS, Argente JS, et al. Avaliação da necessidade da solicitação de exames complementares para pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva de Hospital Universitário. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(4):385-9
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
- Alves CJ, Terzi RGG, Franco GPP, et al. Comparação entre o modelo UNICAMP II e o APACHE II em uma UTI geral. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2003;15(4):144-52.
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591-7.
- Nogueira LS, Santos MR, Mataloun SE, et al. Nursing activities score: comparison among the index APACHE II and the mortality in patients admitted in intensive care unit *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(3):327-30.
- Castro Junior MAM, Castro MAM, Castro AP, et al. O sistema Apache II e o prognóstico de pacientes submetidos às operações de grande e pequeno porte. *Rev Col Bras Cir*. 2006;33(5):272-8.
- Hwang SY, Lee JH, Lee YH, et al. Comparison of the Sequential Organ Failure Assessment, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system, and Trauma and Injury Severity Score method for predicting the outcomes of intensive care unit trauma patients. *Am J Emerg Med*. 2012;30(5):749-53.
- Doerr F, Badreldin AM, Heldwein MB, et al. A comparative study of four intensive care outcome prediction models in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:21.
- Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care*. 2008;12(6):R161.
- Weiss YG, Merin G, Koganov E, et al. Postcardiopulmonary bypass hypoxemia: a prospective study on incidence, risk factors, and clinical significance. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000;14(5):506-13.
- Ho KM, Lee KY, Williams T, et al. Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score with organ failure scores to predict hospital mortality. *Anaesthesia*. 2007;62(5):466-73.
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial Evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
- Ksouri H, Balanant PY, Tadié JM, et al. Impact of morbidity and mortality conferences on analysis of mortality and critical events in intensive care practice. *Am J Crit Care*. 2010;19(2):135-45.
- Pajonk FG, Fischer A, Waydhas C, et al. Outcome of long term intensive therapy of surgery patients. *Unfallchirurg*. 2002;105(5):423-30.
- Livingston BM, MacKirdy FN, Howie JC, et al. Assessment of the performance of five intensive care scoring models within a large Scottish database. *Crit Care Med*. 2000;28(6):1820-7.
- Merwe EV, Kidd M, Metzker S, et al. Validating the use of the APACHE II score in a tertiary South African in ICU Lung Unit, Department of Medicine, Tygerberg Hospital and Stellenbosch University, Cape Town Centre for Statistical Consultation, Stellenbosch University, W Cape. *SAJCC*; 2005. p. 21.
- Feijó CAR, Júnior FOL, Martins ACS, et al. Severity of patients admitted to a Brazilian teaching hospital intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1):18-21.
- De Freitas ER. Profile and severity of the patients of intensive care units: prospective application of the APACHE II index. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2010;18(3):317-23.
- Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The performance of the customized APACHE II and SAPS II in predicting mortality of critically ill patients in a Thai medical intensive care unit. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37(5):784-90.
- Hantke M, Holzer K, Thöne S, et al. The SOFA score in evaluating septic illnesses. Correlations with the MOD and APACHE II score. *Chirurg*. 2000;71(10):1270-6.
- Ho KM. Combining Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score to predict hospital mortality of critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(4):515-21.
- Milić M, Goranović T, Holjevac JH. Correlation of APACHE II and SOFA scores with length of stay in various surgical intensive care units. *Coll Antropol*. 2009;33(3):831-5.

# Prevalência de automedicação e os fatores associados entre os usuários de um Centro de Saúde Universitário\*

## *Prevalence of self-medication and associated factors among patients of a University Health Center*

José Antônio Cordero da Silva<sup>1</sup>, Alzira Leite Gomes<sup>2</sup>, João Paulo Santiago de Oliveira<sup>2</sup>, Yan de Assis Sasaki<sup>2</sup>, Bruno Tiago Barbosa Maia<sup>2</sup>, Bianca Medeiros de Abreu<sup>2</sup>

\*Recebido do Centro de Saúde Escola da Universidade do Estado do Pará. Belém, PA.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A automedicação difundiu-se no mundo, tornando-se um problema de saúde pública. Se por um lado tal prática pode, de certa forma, trazer benefícios ao aliviar a demanda do saturado Sistema Único de Saúde, por outro, pode trazer sérios riscos à saúde, que vão desde as mais simples reações adversas até as mais graves intoxicações. Desta maneira, considerando a automedicação como um problema de saúde pública e a importância de conhecê-la e combatê-la, este estudo objetivou avaliar a prevalência de automedicação e os fatores associados a esta prática entre os usuários atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco.

**MÉTODO:** O estudo foi realizado a partir de entrevistas com 288 usuários atendidos nesta unidade de saúde no mês de novembro de 2011, destes 197 eram do sexo feminino e 91 do sexo masculino, de acordo com a demanda do centro. Todos os entrevistados possuíam mais de 18 anos e foram escolhidos aleatoriamente.

**RESULTADOS:** Observou-se maior prevalência de automedicação entre as mulheres (66,5%) versus (59,3%) entre os homens, 72,5% dos usuários apresentavam renda mensal inferior a dois salários mínimos e 69,0% costumavam guardar remédios não receitados em casa. Além disso, os anti-inflamatórios não esteroides, remédios naturais e caseiros foram os fármacos não prescritos mais consumidos.

**CONCLUSÃO:** Dessa forma, constatou-se que a automedicação é uma prática comum entre os usuários atendidos nesta unidade

de saúde como mecanismo para tentar suprir as deficiências do serviço e, por se tratar de uma prática potencialmente danosa à saúde, merece especial atenção das autoridades.

**Descritores:** Automedicação, Saúde Pública, Toxicidade.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Self-medication has spread worldwide, becoming a problem of public health. On one hand, such practice may somehow provide benefits to ease the demand of the saturated Unified Health System (SUS). On the other hand, it can lead to serious health risks ranging from the simplest adverse reactions to severe poisoning. Thus, considering the self-medication as a public health problem and the importance of knowing it and fighting against it, this study had as objective to evaluate the prevalence of self-medication and the factors associated with this practice among patients treated at the *Escola do Marco* Health Center.

**METHOD:** The study was based on interviews with 288 patients seen in the clinic in November 2011. Among them, 197 were females and 91 males, according to the center's demand. All respondents were over 18 years old and chosen randomly.

**RESULTS:** A higher prevalence of self-medication was observed among women (66.5%) compared to men (59.3%). 72.5% of patients had a monthly income below two minimum wages and 69.0% used to keep non-prescription drugs at home. In addition, NSAIDs and natural and home-made remedies were the most used non-prescription drugs.

**CONCLUSION:** Thus, it was concluded that self-medication is a common practice among patients seen in the clinic as a mechanism to try to address the weaknesses of the public service. Because it is a practice potentially harmful to health, it requires special attention from the authorities.

**Keywords:** Public health, Self-medication, Toxicity.

### INTRODUÇÃO

A automedicação difundiu-se no mundo tornando-se um problema de saúde pública. Fatores econômicos, políticos e culturais têm contribuído para o crescimento desta prática. Além disso, a maior disponibilidade de produtos no mercado gera maior familiaridade do usuário leigo com os fármacos<sup>1</sup>.

A automedicação é um procedimento caracterizado fundamentalmente pela iniciativa de um doente, ou de seu responsável, em

1. Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará (UFPA); Título de Especialista em Clínica Médica; Doutorando em Bioética pela Universidade do Porto. Belém, PA, Brasil.

2. Graduando em Medicina pela Universidade do Estado do Pará (UEPA). Belém, PA, Brasil.

Apresentado em 18 de junho de 2012.

Aceito para publicação em 29 de novembro de 2012.

Endereço para correspondência:  
João Paulo Santiago de Oliveira  
Travessa Angustura, 1837 – Pedreira  
66080-180 Belém, PA.  
Fone: (91) 8336-8383  
E-mail: jpsoliveira91@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

obter ou produzir e utilizar um produto que acredita lhe trará benefícios no tratamento de doenças ou alívio de sintomas. Sendo uma prática comum, vivenciada por civilizações de todos os tempos, com características peculiares a cada época e a cada região<sup>2</sup>. Mais de 50% de todos os fármacos são prescritos, dispensados ou vendidos inapropriadamente; metade dos usuários não toma os fármacos corretamente; e mais de 50% de todos os países não implementam políticas básicas para promover o uso racional de fármacos<sup>3</sup>. No Brasil, cerca de 80 milhões de pessoas praticam a automedicação. Fatores como a má qualidade de oferta de fármacos, o não cumprimento da obrigatoriedade da receita médica e a carência de informações e instrução da população em geral, justificam a preocupação em implementar as estratégias do uso racional de fármacos<sup>4</sup>. O acúmulo de fármacos nas residências, constituindo por vezes um verdadeiro arsenal terapêutico, é também fator de risco<sup>5</sup>. Diversos fármacos que deveriam ser utilizados apenas com prescrição médica são vendidos de forma indiscriminada pelo estabelecimento farmacêutico, pelo fato de que, no Brasil, a farmácia não é reconhecida com uma unidade de saúde e, sim, um ponto comercial de vendas de fármaco e produtos correlatos. Estes fármacos vendidos sem receita médica possibilitam a automedicação, na qual o indivíduo, motivado por fatores socioeconômicos - culturais reconhece os sintomas da sua doença e os trata<sup>6</sup>. Desta maneira, tendo em vista a automedicação como um problema de saúde pública e a importância de conhecê-la a fundo e combatê-la, este trabalho pretende avaliar a prevalência de automedicação e os fatores associados a esta prática entre os usuários atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco, Belém-PA.

## MÉTODO

Os sujeitos foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Rs. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde, autorizado pelo orientador do trabalho, pela direção do Centro de Saúde Universitário, sendo este um campo de prática do ensino médico, e pelo usuário estudado, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A pesquisa é caracterizada como um estudo transversal, observacional e descritivo. Foi utilizada uma casuística de 288 usuários. Desse total, 197 foram do sexo feminino e 91 do sexo masculino. Estes pacientes foram selecionados aleatoriamente de acordo com a demanda do centro de saúde.

Foram incluídos no estudo usuários de ambos os sexos, maiores de 18 anos, sem distinções quanto à etnia, grau de escolaridade, níveis de renda ou estado civil.

O estudo foi desenvolvido a partir da realização de entrevistas com usuários atendidos nesta unidade de saúde no mês de novembro de 2011. Estas entrevistas foram baseadas em um protocolo de pesquisa, cujas variáveis verificadas foram: Idade, sexo, escolaridade, renda média, estado civil, procura por assistência médica nos últimos 12 meses, consumo de remédios sem prescrição médica, fármacos consumidos, fonte de informação para o consumo do fármaco, consumo diário de fármacos não prescritos, porte de fármacos no cotidiano.

As informações obtidas foram submetidas à análise estatística descritiva. O software Microsoft Office Excel 2007 foi utilizado

para a confecção de tabelas e análise dos dados.

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará (UEPA), sob nº 115/2011.

## RESULTADOS

Dos 288 usuários do centro saúde escola 64,2% praticavam a automedicação. Dentre os homens foi verificado que 59,3 % destes se automedicavam, não diferindo muito do sexo feminino, cuja porcentagem de pessoas que realizavam tal prática foi de 66,5%. Na amostra coletada, verificou-se que entre a faixa etária de 18 a 39 anos 52,4% praticavam automedicação, já na faixa etária de 40 a 59, a porcentagem foi de 38,4%, e nos indivíduos acima de 59 anos foi de 9,2% (Tabela 1).

Em relação a renda familiar, foi observado uma taxa de automedicação de 66,83% entre as pessoas que ganhavam menos de 2 salários mínimos já nas que ganhavam de 2 a 3 salários mínimos essa taxa diminuía para 59,74% e para 50% para as que ganhavam mais de 4 salários mínimos.

Dentre as justificativas para a realização da automedicação as mais utilizadas pelos entrevistados foram a dificuldade de acesso aos serviços de saúde (45,9%), seguida pela facilidade de acesso aos fármacos (17,8%) (Tabela 2).

Os usuários não foram questionados a respeito do nível de resolução dos problemas de saúde por meio da automedicação, porém, quando se pergunta o motivo que este realizava a automedicação 11,4% relataram possuírem experiências com o medicamento, fato este, que revela indiretamente a eficácia dos medicamentos utilizados empiricamente (Tabela 2). Nenhum dos pacientes relatou efeito adverso ao realizar a automedicação.

Ao analisar a base para a escolha dos fármacos foi observado que as mulheres usavam como referência mais frequente apenas a prescrição médica (25,5%), já entre os homens este índice foi de 35,1%. Dentre os usuários que costumavam armazenar fármacos em casa, 69,00% destes realizavam a automedicação, enquanto os que não armazenavam apresentaram um índice de 55,7%.

Em relação ao número de consultas nos últimos 12 meses, 45,9% tinham ido mais de três vezes ao médico nos últimos 12 meses

Tabela 1 – Automedicação relacionada ao gênero.

Automedicação	Masculino	%	Feminino	%	Total	%
Sim	54	59,3	131	66,5	185	64,2
Não	37	40,7	66	33,5	103	35,8
Total	91	100	197	100	288	100

Tabela 2 – Fatores justificantes da prática da automedicação apontados pelos usuários.

	n	%
Dificuldade de acesso aos serviços de saúde	85	45,9
Facilidade de acesso a fármacos	33	17,8
Experiência com o fármaco	21	11,4
Apenas para afecções menos graves	12	6,5
Aversão ao ambiente hospitalar	10	5,4
Outros	24	13
Total	185	100

em relação a data da realização da pesquisa, e 11,9% haviam tido nenhuma consulta nesse mesmo período. Os fármacos consumidos com mais frequência durante a automedicação foram os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) (74,20%) e os remédios caseiros/naturais (12,66%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Medicação consumida sem prescrição pelos usuários.

Grupo de Fármacos	n	%
Anti-inflamatórios não esteroides	170	74,20
Ação sobre o trato gastrointestinal	10	4,47
Complexos vitamínicos	5	2,1
Remédios caseiros / naturais	29	12,66
Antibióticos / antifúngicos / antiparasitário	4	1,70
Outros	11	4,80
Total	229	100

## DISCUSSÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o uso incorreto de fármacos ocorre em todos os países, causando danos às pessoas e desperdiçando recursos. Entre as consequências deste uso indevido estão a resistência antimicrobiana; reações adversas a fármacos; erros de medicação; e desperdício de recursos, uma vez que de 10%-40% dos orçamentos nacionais de saúde são gastos em fármacos e que se estima um gasto de 3,4 milhões de dólares a cada ano devido às reações adversas, muitas vezes geradas pelo seu uso indevido<sup>3</sup>.

Observou-se neste estudo maior prevalência de automedicação no sexo feminino, o que está de acordo com os resultados encontrados por Arrais e col.<sup>7</sup>, Loyola-Filho e col.<sup>8</sup> e Aquino, Barros e Silva<sup>10</sup>. Assim como nestes estudos, observou-se maior utilização dos serviços do Centro de Saúde Universitário, assim como maior prevalência de automedicação entre as mulheres, possivelmente devido à tendência de direcionarem maiores cuidados à saúde do que os homens, o que pode favorecer a prática da automedicação.

Além disso, esta predominância no sexo feminino pode também estar relacionada à maior medicalização entre as mulheres em todas as fases da vida, por inúmeros problemas de saúde frequentes como cólicas menstruais e enxaquecas. Assim como pelo grande número de campanhas educativas e publicitárias direcionadas a elas, até mesmo pelos tradicionais papéis sociais atribuídos a este sexo, dentre eles o de prover a saúde da família<sup>7,10-12</sup>.

A dificuldade de acesso aos serviços públicos de saúde e consequente insatisfação dos usuários em relação ao mesmo foi apontada como justificativa principal para automedicação, esta resposta também obteve alta frequência no estudo realizado por Silva e col. com usuários da rede pública de saúde da cidade de Fortaleza<sup>4</sup>. Dessa forma verifica-se que o consumo de medicamentos pode ser considerado um indicador indireto de qualidade dos serviços de saúde<sup>13</sup>. Fatores econômicos, políticos e culturais têm contribuído para o crescimento e a difusão da automedicação no mundo. Tais fatores se relacionam, dentre outros, a uma grande disponibilidade de produtos; simbolização da saúde que o medicamento pode representar; publicidade irresponsável; qualidade da assistência à saúde; dificuldade de acesso aos serviços de saúde em países mais pobres<sup>14</sup>. Aliado a isto, tem-se a grande facilidade

de acesso a fármacos, justificativa bastante prevalente nesta mesma pesquisa, especialmente àqueles que podem ser dispensados sem a apresentação de receita médica, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINES), e àqueles fármacos caseiros/naturais. Estas, por sinal, foram as duas classes mais utilizadas neste estudo. Desta forma, a automedicação acaba sendo uma prática complementar de atenção à saúde.

Para Wzorek<sup>15</sup>, o consumo de fármacos não prescritos num contexto restrito aos fármacos de venda isenta de prescrição, traria benefícios ao indivíduo e ao governo, para o indivíduo os benefícios seriam assumir a responsabilidade sobre sua saúde, diminuição de custos com despesas médicas e comodidade na aquisição do produto; já para o governo, com a dispensa de consultas médicas haveria diminuição substancial de custos para o sistema de saúde e otimização de recursos governamentais. Porém, é importante ressaltar que mesmo os fármacos de venda livre, como o ácido acetilsalicílico, podem causar anemia, hemorragia, angina, arritmias, falência congestiva, úlcera e hepatotoxicidade, representando um risco potencial de graves danos à saúde do indivíduo<sup>16-17</sup>. Este maior consumo de AINES concorda com os estudos conduzidos em outras regiões do país por Silva e col<sup>4</sup>. Aquino e col<sup>10</sup> correlaciona este fato ao investimento maciço da indústria farmacêutica, que destina 70% de suas propagandas publicitárias a este grupo de fármacos, sem muitas vezes destacarem suas contraindicações e efeitos colaterais.

Este mesmo autor também liga o uso rotineiro de analgésicos não esteroides à concepção corrente de que tais produtos são inofensivos à saúde<sup>10</sup>. Muitos ignoram o fato de que estes fármacos, usados para tentar aliviar sinais e sintomas, sem a supervisão de um médico podem acabar sendo usados inadequadamente e gerar outros sinais e sintomas, possivelmente ainda mais graves do que os iniciais.

A maior parte dos usuários entrevistados costuma armazenar fármacos em casa, inclusive restos de antibióticos anteriormente prescritos. Este hábito esteve relacionado à maior taxa de automedicação. É importante ressaltar que, como já mencionado, uma das principais justificativas encontradas para a automedicação foi justamente a facilidade de tratamento disponibilizada por um maior acesso aos fármacos do que aos serviços de saúde.

Desta maneira, o estoque de fármacos pode ser mais um fator de risco para a automedicação, uma vez que a farmácia domiciliar, frequentemente depositada em ambientes e recipientes inadequados, propicia diversas possibilidades de consumo irracional e desperdício, incluindo a facilitação da automedicação não responsável, bem como o aumento do risco de exposições tóxicas não intencionais (principalmente em crianças pequenas) e intencionais<sup>19,20</sup>.

Este acúmulo de fármacos nas residências pode gerar sobras, talvez por serem utilizados somente até o desaparecimento dos sinais e sintomas, não chegando a concluir o tratamento. Este hábito pode ser bastante prejudicial, especialmente nos tratamentos de doenças infecciosas com o uso de antibióticos, nos quais este tratamento incompleto pode acabar gerando uma resistência de microrganismos ao fármaco. Outra razão pode ser a aquisição de um maior número de doses do que o necessário ou prescrito, podendo levar ao uso de fármacos inadequados para a doença existente, quando sintomas semelhantes são causados por doenças distintas<sup>21,22</sup>.

## CONCLUSÃO

Observou-se que a automedicação é uma prática comum entre os usuários atendidos no Centro Universitário especialmente entre usuários do sexo feminino, as quais também representam a principal parcela de atendimentos nesta unidade de saúde. Fatores como a dificuldade de acesso ao atendimento na rede pública de saúde e o armazenamento de remédios em casa acabam favorecendo este hábito. Os fármacos mais consumidos foram os AINES e os remédios naturais. Isso se justifica porque os anti-inflamatórios aliviam a dor rapidamente e não necessitam de receita médica para sua aquisição, dessa forma seria interessante a regulamentação da venda desta classe de fármacos. Quanto à escolha do fármaco, geralmente é baseada em prescrições anteriores e sugestões de conhecidos.

## REFERÊNCIAS

1. Acevedo V, Valle AD, Toledo JLM. Características de la adquisición de medicamentos en Morelia (Michoacán, México). *Educación Médica y Salud* 1995;19(3):236-242.
2. Paulo LG, Zanini AC. Automedicação no Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 1988;34(2):69-75.
3. WHO. World Health Organization. Medicines: rational use of medicines. Suécia, 2010. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/>>. Acesso em 15 ago. 2011.
4. Silva IM, Catrib AMF, Matos VC, e col. Automedicação na adolescência: um desafio para a educação em saúde. *Ciênc Saúde Coletiva* 2011;16(Suppl 1):1651-60.
5. Ferreira WA, Silva MEST, Paula ACCFF, e col. Avaliação de farmácia caseira no município de Divinópolis (MG) por Estudantes do Curso de Farmácia da Unifenas. *Rev. Infarma* 2005;17(7/9).
6. Cerqueira GS, Diniz MFFM, Lucena GT, e col. Perfil da automedicação em acadêmicos de Enfermagem na cidade de João Pessoa. *Conceitos* 2005; 11: 123-6.
7. Arrais PSD, Coelho HLL, Batista MCDS, e col. Perfil da automedicação no Brasil. *Rev. Saúde Pública*.1997;31(1):71-77.
8. Loyola-Filho AI, Uchoa E, Guerra HL, e col. Prevalência e fatores associados à automedicação: resultados do projeto Bambuí. *Rev Saúde Pública* 2002;36(1):55-62.
9. Schmid B, Bernal R, Silva NN. Automedicação em adultos de baixa renda no município de São Paulo. *Rev. Saúde Pública* 2010;44(6):1039-45.
10. Aquino DS, Barros JAC, Silva MDP. A automedicação e os acadêmicos da área de saúde. *Ciênc Saúde Coletiva* 2010;15(5):2533-8.
11. Vilarino JF, Soares IC, Silveira CM, e col. Perfil da auto-medicação em município do sul do Brasil. *Rev Saúde Pública* 1998;32(1):43-9.
12. Vettorazzi KM. Comercialização e Publicidade de Medicamentos: O Uso da “empurroterapia” como afronta ao consentimento livre e esclarecido dos pacientes consumidores. In: Encontro Nacional do CONPEDI, XVIII, 2009. Anais do XVIII Encontro Nacional do CONPEDI. Florianópolis: 3634-3651.
13. Arrais PS, Coelho HL, Batista MC, et al. Perfil da automedicação no Brasil. *Rev Saude Publica*. 1997;31(1):71-7.
14. Da Silva CH, Giugliani ER. Consumo de medicamentos em adolescentes escolares: uma preocupação. *J Pediatr*. 2004;80:326-32.
15. Wzorek LF. Avaliação da Qualidade das Propagandas de Medicamentos: Veiculadas em Diferentes Mídias e Locais no Estado do Paraná. [Dissertação-mestrado]. Paraná (PR). Universidade Federal do Paraná. Departamento de programa de Pós-graduação; 2005.158f.
16. Vitor RS, Lopes CP, Menezes HS, e col. Padrão de consumo de medicamentos sem prescrição médica na cidade de Porto Alegre, RS. *Ciência & Saúde Coletiva* 2008;13(Suppl):737-43.
17. Agência nacional de vigilância sanitária. Ação em comunicação para mobilização de jornalistas e publicitários. 2005. Disponível em: [www.anvisa.gov.br/propaganda/csprop/gt\\_comunicacao/propostas\\_gt.pdf](http://www.anvisa.gov.br/propaganda/csprop/gt_comunicacao/propostas_gt.pdf). Acesso em: 19 de fevereiro de 2012
18. Yousif MA. In-home drug storage and utilization habits: a Sudanese study. *East Mediterr Health J*. 2002;8(2-3):422-31.
19. Aljinovic-Vučic V, Trkulja V, Lackovic, Z. Content of home pharmacies and self-medication practices in households of pharmacy and medical students in Zagreb, Croatia: findings in 2001 with a reference to 1977. *Croat Med J*. 2005;46(1):74-80.
20. De Bolle L, Mehuys E, Adriaens E, e col. Home medication cabinets and self-medication: a source of potential health threats? *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):572-9.
21. Bueno CS, Weber D, Oliveira KR. Farmácia caseira e descarte de medicamentos no bairro Luiz Fogliatto do município de Ijuí – RS. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2009;30(2):75-82.
22. Oliveira DF, Nascimento SS. Dor crônica e automedicação autorreferidas em estudantes de um curso de graduação em enfermagem. In: Congresso Nacional de Iniciação Científica (CONIC), 9, 2009, São Paulo. Anais eletrônicos... São Paulo: Faculdade Anhanguera de Anápolis. Disponível em: <<http://sare.unianhanguera.edu.br/index.php/anuic/article/viewFile/1490/704>>

# Meningites infecciosas em idosos: estudo de uma série de casos em hospital de referência\*

## *Epidemiological and clinical profile of the infectious meningitis in the elderly: a study of cases series in a reference hospital*

José Alberto Alvarenga<sup>1</sup>, Joaquim Caetano de Almeida<sup>2</sup>, Cláudio Henrique Ribeiro Reimer<sup>3</sup>

\*Recebido da Universidade Federal de Goiás (UFG). Goiânia, GO.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A frequência e a gravidade das doenças infecciosas aumentam com a idade, constituindo-se em importante causa de mortalidade após os 60 anos. As meningites bacterianas, por exemplo, apresentam altos índices de letalidade nos idosos, podendo chegar a níveis próximos de 80%. Apesar da relevância, poucos estudos sobre o perfil epidemiológico das meningites infecciosas em idosos foram realizados no Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar aspectos clínico-epidemiológicos das meningites infecciosas em pacientes internados em hospital de referência no município de Goiânia.

**MÉTODO:** Estudo descritivo, retrospectivo, de uma série de 64 casos de meningites infecciosas em pacientes com mais de 60 anos, mediante análise dos dados obtidos dos prontuários médicos de pacientes internados no Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia, GO, no período de 2000 a 2006.

**RESULTADOS:** As meningites infecciosas mais prevalentes foram bacteriana não especificada (64,02%), pneumocócica (14,06%) e viral (12,5%), seguidas pela fúngica (4,68%), tuberculosa (3,12%) e meningocócica (1,56%). A mortalidade geral foi elevada (35,9%). Alterações mentais e do estado de consciência no momento do atendimento ao paciente foram observadas em 98,4% dos casos, constituindo-se no principal dado semiótico para a suspeição diagnóstica. Observou-se longo período entre o início dos sintomas e a realização do diagnóstico (média: 6,6 dias) nos pacientes.

**CONCLUSÃO:** O estudo demonstrou um intervalo de tempo excessivamente longo entre o início dos sintomas de meningite e o diagnóstico, o que pode piorar o prognóstico e aumentar a letalidade.

**Descritores:** Doenças transmissíveis, Epidemiologia, Idoso, Meningite.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The frequency and severity of infectious diseases increase with age, becoming an important cause of mortality after 60 years of age. Bacterial meningitis, for example, has high rates of lethality in the elderly, reaching levels close to 80%. Despite the relevance, few studies on the epidemiology of infectious meningitis in the elderly were performed in Brazil. The aim of this study was to evaluate clinical and epidemiological aspects of infectious meningitis in patients hospitalized in a reference hospital in the city of Goiânia.

**METHOD:** Descriptive, retrospective study, with a series of 64 cases of infectious meningitis in patients over 60 years, through analysis of data obtained from medical records of inpatients at the Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia, state of Goiás, from 2000 to 2006.

**RESULTS:** The most prevalent infectious meningitis were unspecified bacterial meningitis (64.02%), pneumococcal (14.06%), and viral (12.5%), followed by fungal (4.68%), tuberculous (3.12%), and meningococcal (1.56%) meningitis. Overall mortality was high (35.9%). Mental changes, and of the state of consciousness at the time of medical consultation were observed in 98.4% of cases, constituting the main semiotic data to diagnostic suspicion in the elderly. A long period between the onset of symptoms and the correct diagnosis (mean: 6.6 days) was observed.

**CONCLUSION:** The study demonstrated an excessively long time between the onset of symptoms and the diagnosis of meningitis, which may worsen the prognosis and increase mortality.

**Keywords:** Elderly, Epidemiology, Meningitis, Transmissible diseases.

### INTRODUÇÃO

Os idosos no Brasil correspondem a 8,6% da população brasileira e 7,2% da população de Goiás, somando 358.816 idosos no país e 76.184 somente em Goiânia<sup>1</sup>. A frequência e a gravidade das doenças infecciosas aumentam com a idade, constituindo-

1. Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Goiânia, GO, Brasil.

2. Professor Doutor do Programa de Pós-Graduação do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP-UFG). Goiânia, GO, Brasil.

3. Professor Mestre de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO) e da Faculdade de Medicina Unievangélica. Goiânia, GO, Brasil.

Apresentado em 11 de maio de 2012.

Aceito para publicação em 03 de dezembro de 2012.

Endereço para correspondência:

Dr. Cláudio Henrique Ribeiro Reimer

Av. Cristo Rei esquina com Rua J63 – Setor Jaó

Instituto da Memória e Comportamento

74674-290 Goiânia, GO.

Fone: (62) 3204-7223

E-mail: claudio.psiqiatra@gmail.com

-se, atualmente, em importante causa de mortalidade após os 60 anos. As alterações fisiológicas da idade agravam-se progressivamente, favorecendo a superveniência e a gravidade das infecções. Além disso, as doenças crônicas estão frequentemente associadas à imunossupressão, ao uso de anti-inflamatórios esteroides e não esteroides, a comorbidades clínicas, a internações repetidas, a desnutrição e ao declínio funcional, fatores suplementares que explicam a recorrência das doenças infecciosas nesta faixa etária<sup>2</sup>. No Brasil, existem poucos estudos sobre meningites infecciosas em idosos com apenas dois estudos publicados nos últimos anos<sup>3,4</sup>. Além disso, de acordo com divulgação do portal do Ministério da Saúde em 2007, no período de 2000 a 2005, ocorreram apenas 138 notificações de óbito por meningite nesta faixa etária, dos quais apenas um no estado de Goiás<sup>5</sup> - um número bem inferior de óbitos em relação ao esperado, o que sugere possível subnotificação.

No idoso a apresentação clínica das meningites infecciosas é muito variada ou mesmo atípica, pois poucos pacientes apresentam os sinais clássicos da doença tais como febre, rigidez de nuca e cefaleia, regularmente presentes nas demais faixas etárias<sup>6-8</sup>. Os pacientes com idade superior a 60 anos frequentemente podem apresentar doenças subjacentes com sintomas associados, que se confundem com aqueles da meningite, como, por exemplo, os acidentes vasculares encefálicos (com rebaixamento do nível de consciência ou mesmo convulsões) e também os quadros provocados por infecções oportunistas do sistema nervoso central, frequentes neste grupo etário<sup>9,10</sup>. Desta forma, o diagnóstico clínico de meningite infecciosa nos idosos é difícil e o atraso no diagnóstico bem como no tratamento contribui significativamente para o aumento da letalidade<sup>4</sup>.

O presente estudo teve como objetivo descrever as características clínicas e epidemiológicas das meningites infecciosas em idosos internados em hospital de referência no município de Goiânia.

## MÉTODO

Realizou-se estudo descritivo, retrospectivo, de uma série de casos de meningites infecciosas em idosos, mediante análise dos dados obtidos de todos os prontuários médicos que tiveram análise de líquido sugestiva de meningite infecciosa em pacientes internados no Hospital de Doenças Tropicais Anuar Auad (HDT/AA), no período de 2000 a 2006. Os dados relativos ao encaminhamento médico, tempo entre o início dos sintomas e a confirmação da doença em relação à evolução dos casos.

Foram incluídos pacientes idosos (idade igual ou superior a 60 anos, mesma classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) internados com diagnóstico clínico de meningite infecciosa no HDT/AA.

A confirmação diagnóstica das meningites infecciosas foi feita com base no exame do líquido, por punção lombar ou suboccipital, levando-se em conta o perfil bioquímico/citológico, à identificação bacteriológica do agente, testes sorológicos de aglutinação no látex e citoquímica e em alguns casos pelo exame histopatológico.

Os dados foram coletados dos prontuários e anotados em formulário padronizado, incluindo os principais sintomas e sinais evidenciados, procedência e local do primeiro atendimento, tempo decorrido entre o início da doença, a suspeita clínica de meningite e a confirmação laboratorial do agente, além da letalidade associada.

Neste formulário, o item alterações mentais englobou estados de confusão mental, agitação psicomotora e distúrbios psíquicos transitórios. Alterações do nível da consciência se referem à redução da vigília, com estados semitorporoso, torporoso e coma. Os dados foram submetidos a Análise Univariada comparativa utilizando-se os testes Qui-quadrado e Exato de Fisher, quando aplicável, com nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. Utilizou-se o programa SPSS 15.0 *for Windows* para a consecução do banco de dados.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal (CEPHA), do Hospital Geral de Goiânia (Dr. Alberto Rassi), em protocolo CEPHA, nº 276/2007, e o consentimento para acesso aos prontuários liberado pelo Diretor Geral do HDT/AA.

## RESULTADOS

A média de idade entre os pacientes da amostra no momento do atendimento foi de 69,4 anos. O paciente mais novo apresentava 60 anos e o mais idoso 103 anos. As mulheres representaram um total de 25 pacientes (39,06%) e os homens 39 (60,94%).

A ausência de identificação dos agentes bacterianos neste estudo ocorreu em 64% dos casos (41 pacientes) sendo classificados como meningites bacterianas não especificadas (Gráfico 1).

Os casos fatais foram mais frequentes entre as meningites bacterianas não especificadas (65,21%) seguindo-se a pneumocócica. A mortalidade geral foi elevada (35,9%), e todos os portadores de meningites fúngicas e tuberculosa faleceram. Ressalta-se a baixa ocorrência de meningite meningocócica (Tabela 1).

A média de início de sintomas até o diagnóstico na análise dos prontuários estudados foi de 6,6 dias, com desvio-padrão de 5,6, tendo como limite inferior o tempo de um dia e o máximo de 30 dias (Tabela 2).

Observa-se que alterações mentais e do estado de consciência no momento do atendimento ao paciente foram observadas em 98,4% dos casos (Tabela 3).

A febre, as alterações mentais e do estado de consciência foram as principais manifestações clínicas estatisticamente relevantes para análise de ocorrência de óbitos (Tabela 4).

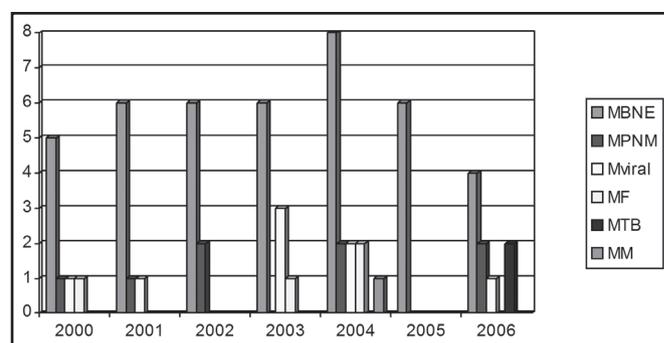


Gráfico 1 – Meningites infecciosas em idosos. Distribuição dos 64 casos quanto à etiologia.

MBNE = meningites bacteriana não especificada; MPNM = meningites por *Streptococcus pneumoniae*; Mviral = meningites virais; MF = meningites fúngicas; MTB = meningites por *Mycobacterium tuberculosis*; MM = meningites por *Neisseria meningitidis*.

Tabela 1 – Meningites infecciosas em idosos. Distribuição dos óbitos segundo classificação etiológica.

Etiologia	Número de Casos	Número de Óbitos	%
MBNE	41	15	36,6
MF	3	3	100
MPNM	9	3	33,3
MTB	2	2	100
MM	1	0	0
MVIRAL	8	0	0
Total	64	23	35,9

MBNE = meningite bacteriana não especificada; MF = meningite fúngica; MPNM = meningite por *S. pneumoniae*, MTB = meningites por *M. tuberculosis*, MM = meningite por *N. meningitidis*, MVIRAL = meningite viral.

Tabela 2 – Meningites infecciosas em idosos. Tempo decorrido entre o início dos sintomas clínicos e o diagnóstico, conforme a procedência.

Procedência	Número de Casos	Mediana em Dias
Região Metropolitana de Goiânia	18	3
Outros Municípios de Goiás	41	6
Outros Estados	5	7

Tabela 3 – Manifestações clínicas de meningites infecciosas em idosos relatadas em 64 pacientes.

Sintomas e Sinais	Número	%
Alterações mentais e da consciência	63	98,4
Febre	39	60,9
Rigidez de nuca	31	48,4
Cefaleia	27	42,1
Vômitos	26	40,6
Outros sinais meníngeos	8	12,5
Crises convulsivas	6	9,3

Tabela 4 – Análise Univariada para a evolução do paciente segundo a etiologia da meningite e manifestações clínicas em 54 pacientes.

Variáveis	Óbito		Não Óbito		p	IC 95%
	N	%	N	%		
Etiologia						
Meningite bacteriana	14	31,1	31	68,9		1
Meningite fúngica	2	66,7	1	33,3	0,206	0,226 (0,01 – 2,702)
Meningite viral	1	18,5	5	81,5	0,799	1,355 (0,129 – 14,199)
Manifestações clínicas						
Alterações mentais e da consciência						
Sim	11	30,6	25	69,4		1
Não	11	39,3	17	60,7	0,466	0,680 (0,241 – 1,921)
Febre						
Sim	11	28,2	28	71,8		1
Não	6	40	9	60	0,403	0,589 (0,169 – 2,049)
Rigidez de nuca						
Sim	9	25	27	75		1
Não	8	44,4	10	55,6	0,147	0,417 (0,126 – 1,380)
Sinais meníngeos						
Sim	1	11,1	8	88,9		1
Não	16	35,6	29	64,4	0,149	0,227 (0,026 – 1,978)

## DISCUSSÃO

Foi evidenciada baixa identificação dos agentes bacterianos neste estudo, com 41 casos (64%) de meningites bacterianas não especificadas, dado que também ocorreu no estudo na cidade de São Paulo, com 28 casos (43,8%) em um total de 64 pacientes<sup>4</sup>. Em avaliação do perfil epidemiológico das meningites em todos os grupos etários, notificadas no Estado de Goiás de 1997 a 2004, foram relatados 30,4% de meningites bacterianas não especificadas (casuística de 5801 casos)<sup>11</sup>. Também em Goiás, em outro estudo<sup>12</sup> sobre meningites bacterianas agudas em crianças e adolescentes, relataram 274 casos (51,9%) de meningites bacterianas não especificadas dentre os 526 casos estudados no período de 1998 a 2001. Chang e col.<sup>13</sup> na avaliação de 64 pacientes, relataram culturas positivas em 33 casos (51,5%) para germes Gram-negativos e algumas culturas em crescimento para *Staphylococcus aureus* e elevado número de meningites bacterianas não identificadas. Dessa forma, em termos percentuais o presente estudo foi o que apresentou maior número de casos de meningites bacterianas não identificadas. A ausência de identificação de enterobactérias e estafilococos apontam para uma baixa capacidade do diagnóstico laboratorial no estado de Goiás.

O índice de letalidade das meningites bacterianas em idosos pode variar de 20% a 30%<sup>14</sup> e no presente estudo a letalidade também foi alta: 35,9%, porém bastante inferior a de 51,5% verificada em São Paulo<sup>4</sup>, dado que deve estar relacionado ao elevado número de complicações decorrentes de bactérias resistentes na casuística deste último trabalho, tais como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* e outras. O percentual de óbitos por meningites bacterianas não especificadas foi de 36,6%, as provocadas por meningites fúngica e tuberculosa de 100% e as meningites pneumocócicas de 33,3%, não ocorrendo óbito em meningites virais e na meningocócica.

Observou-se um intervalo excessivamente longo entre o início dos sintomas da doença e o diagnóstico. Entre os casos procedentes de outros municípios do estado de Goiás, que representaram a maioria, a média foi de seis dias, dado bastante preocupante, pois compromete a evolução clínica da doença, aumentando sua letalidade em idosos e, mesmo nos casos procedentes de Goiânia e região metropolitana, o intervalo médio foi maior que dois dias. Ressalta-se também que a confirmação diagnóstica das meningites infecciosas se faz pela punção lombar (com exame do líquido cefalorraquidiano)<sup>15,16</sup> e tal procedimento foi realizado em 82% dos casos em hospitais públicos de Goiânia, o que mostra baixo índice de suspeição da doença e possível dificuldade técnica para a sua realização. É consenso entre os autores que um período longo entre a suspeita clínica e o diagnóstico influi negativamente na evolução clínica<sup>17</sup>. A demora na confirmação do diagnóstico e a instituição da terapêutica em tempo superior a seis horas é a principal causa de falha na resposta terapêutica e evolução desfavorável nas meningites bacterianas em adultos<sup>18</sup>. Estas dificuldades para a suspeição diagnóstica, quase sempre resultam em atraso no início do tratamento antimicrobiano e consequentemente na maior letalidade neste grupo etário<sup>19,20</sup>.

Quanto aos sintomas clínicos, em estudo com 64 pacientes, observou-se febre em 68,7% dos casos, rigidez de nuca em 51,5%, cefaleia em 48,4%, vômitos em 37,5% e redução do nível de consciência em 73,4%<sup>4</sup>. Na presente casuística, os sintomas clínicos ocorreram em percentuais semelhantes: febre em 60,9%, cefaleia em 42,1%, rigidez de nuca em 48,4%, vômitos em 40,6%, alterações mentais e redução do nível de consciência em 56,2% dos casos. No entanto, a tríade clássica incluindo febre, cefaleia e rigidez de nuca ocorreram simultaneamente em 27 pacientes (42%) – presente somente em 18 (28%) em outra casuística brasileira<sup>4</sup>.

A ocorrência irregular destes sintomas clássicos contribui para retardar o diagnóstico e agravar o prognóstico - crises convulsivas e déficits neurológicos são incomuns nesta faixa etária<sup>2</sup>. O achado mais comum nas meningites infecciosas em idosos tem sido a alteração do estado mental e da consciência. Ressalta-se a presença de alterações mentais e do estado de consciência no momento do atendimento ao paciente em 98,4% dos casos do presente estudo, constituindo-se no principal dado semiótico para a suspeição diagnóstica em idosos. Sintomas e sinais frequentes nas meningites infecciosas de crianças e adolescentes, tais como febre, cefaleia e vômitos, não foram consistentes para a suspeição do diagnóstico em idosos<sup>7</sup>.

Dessa forma, com a perda da sensibilidade e especificidade dos sinais e sintomas apresentados pelos idosos, a punção lombar com imediata análise do líquido cefalorraquidiano deve ser a principal atitude médica na avaliação dos pacientes idosos com febre e rebaixamento do nível de consciência não esclarecido clinicamente. Quando o exame do líquido é realizado tardiamente resulta em demora na instituição da terapêutica antimicrobiana adequada e piora no prognóstico<sup>21-23</sup>.

## CONCLUSÃO

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e sinais clínicos até a confirmação do diagnóstico foi maior que o re-

latado na literatura para os demais grupos etários, principalmente naqueles do interior de Goiás e de outros estados. A demora na realização do exame do líquido constituiu-se numa falha inaceitável que necessita imediata solução na rede assistencial, principalmente nos municípios do interior do estado de Goiás. O interesse deste estudo vem da observação de que o diagnóstico de meningite nos idosos pode estar sendo negligenciado pelos profissionais que se encontram na linha de atendimento das emergências médicas em idosos, em consequência da formação profissional pouco voltada para esta faixa etária, o que vem a comprometer os resultados terapêuticos e aumentar a letalidade.

## REFERÊNCIAS

- Costa EFA, Porto CC, Soares AT. Envelhecimento populacional brasileiro e o aprendizado de geriatria e gerontologia. *Revista da UFG*. 2003;5(2): (www.proec.ufg.br)
- Lima-Costa MF, Peixoto SV, Giatti L. Tendências da mortalidade entre idosos brasileiros (1980 – 2000). *Epidemiol Serv Saúde*. 2004;13(4):217-28.
- Merrien D. Characteristics of infectious diseases in the elderly. *Presse Med*. 2002;31(32):1517-20.
- Gomes I, Lucena R, Melo A. Clinical and laboratory characteristics of pyogenic meningitis in adults. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997;55(3B):584-7.
- Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2007 – Uma análise da situação de saúde - Perfil de Mortalidade do Brasileiro. [Internet]. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2008 Nov 6 [acesso em 2012 Set12]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/coletiva\\_saude\\_061008.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/coletiva_saude_061008.pdf).
- de O Papaiordanou PM, Cadogan SM, Ribeiro Resende M, et al. Bacterial meningitis in the elderly: An 8-year review of cases in a University Hospital. *Braz J Infect Dis*. 1999;3(3):111-7.
- Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, et al. Details of meningitis in the elderly. *Rev Med Internet*. 2000;21(10):844-53.
- Swartz MN. Bacterial meningitis: a view of the past 90 years. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1826-8.
- Kamra P, Azad R, Prazad KN, et al. Infectious meningitis: prospective evaluation with magnetization transfer MRI. *Br J Radiol*. 2004;77(917):387-94.
- Cabellos C, Verdaguier R, Olmo M, et al. Community-acquired bacterial meningitis in elderly patients: experience over 30 years. *Medicine*. 2009;88(2):115-9.
- Albernaz VGP. Perfil Epidemiológico das Meningites Notificadas em Goiás, 1997 - 2004 [Dissertação de mestrado]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2006.
- Neves JMB. Meningites bacterianas agudas em crianças e adolescentes: fatores de risco para evolução desfavorável [Dissertação de Mestrado]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2005.
- Chang CC, Lu CH, Huang CR, et al. Culture-proven bacterial meningitis in elderly patients in southern Taiwan: clinical characteristics and prognostic factors. *Act Neurol Taiwan*. 2006;15(2):84-91.
- Russo M, Iasimone L, Ambrosino E. Antibiotic therapy in the elderly: features and problems. *Infez Med*. 2002;10(4):204-12.
- Verma A, Solbrig MV. Infections of nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, (editors), et al. *Neurology in clinical practice*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Press; 2004. p. 1473-515.
- Delerme S, Castro S, Viallon A, et al. Meningitis in elderly patients. *Eur J Emerg Med*. 2009;16(5):273-6.
- Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis.

- N Engl J Med. 1997;336(10):708-16.
18. Van de Beek D, Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. N Engl J Med, 2006;354(1):44-53.
  19. Choi C. Bacterial meningitis in aging. Clin Infect Dis. 2001;33(8):1380-5.
  20. Van de Beek D, Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2004;352(9):1849-59.
  21. Juthani-Mehta M, Quagliarello VJ. Prognostic scoring systems for infectious diseases: their applicability to the care of older adults. Clin Infect Dis. 2004;38(5):692-6.
  22. Yoshikawa TT, Norman DC. Treatment of infections in elderly patients. Med Clin North Am. 1995;79(3):651-61.
  23. Lai WA, Chen SF, Tsai NW, et al. Clinical characteristics and prognosis of acute bacterial meningitis in elderly patients over 65: a hospital-based study. BMC Geriatr. 2011;28(11):91.

# Correlação da aterosclerose cardíaca, intracraniana e renal\*

## Correlation of cardiac, intracranial, and renal atherosclerosis

David Gonçalves Nordon<sup>1</sup>, Bruno Keiji Okoshi<sup>2</sup>, Aristeu de Almeida Camargo Neto<sup>3</sup>, Rodrigo Rejtman Guimarães<sup>4</sup>, Orlando Femozelli Rodrigues Júnior<sup>5</sup>, José Roberto Maiello<sup>6</sup>

\*Recebido da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Sorocaba (PUC-SP). Sorocaba, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A aterosclerose é um processo sistêmico; entretanto, não há estudos que tenham correlacionado aterosclerose no cérebro, coração e rins. O objetivo deste estudo foi estabelecer uma correlação utilizável na clínica da aterosclerose destes três órgãos.

**MÉTODO:** Cinquenta cadáveres humanos foram dissecados (62% homens, idade média: 58,8 anos) para se obterem as artérias de seus respectivos órgãos. Todas as artérias foram cortadas em três segmentos (proximal, médio e distal), que foram comparados. Estes segmentos estabeleceram médias para a comparação de artérias entre si; e os dados de todas as artérias de um órgão formaram médias para comparação dos órgãos.

**RESULTADOS:** Em média, a aterosclerose é 2,16 vezes mais grave no coração do que no cérebro e 1,77 vezes mais grave que nos rins. Os rins apresentam estenoses 1,38 vezes mais graves que o cérebro. Estenose clinicamente significativa nos rins apresenta boa correlação com doença multiarterial cardíaca. As artérias de cada órgão que apresentam melhor correlação são: artéria circunflexa e cerebral posterior direita, artéria descendente posterior e artéria renal esquerda. Não há boa correlação entre artérias específicas do cérebro e rins.

**CONCLUSÃO:** Existe boa correlação na distribuição da aterosclerose entre o coração e os rins e o coração e o cérebro. Assim, o grau de estenose aterosclerótica de um destes órgãos pode ser inferido a partir do grau de outro.

**Descritores:** Artérias coronárias, Artérias intracranianas, Artérias renais, Aterosclerose.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Atherosclerosis is a systemic process; therefore, there are no studies that correlate atherosclerosis in the brain, heart and kidneys. The objective of this study was to establish a useful correlation of atherosclerosis in these organs that can be used in clinical practice.

**METHOD:** Fifty human cadavers were dissected (males: 62%; mean age: 58.8 years) in order to obtain these organs' arteries. All the arteries were cut in three segments (proximal, medial and distal) and these were then compared. These segments established averages for the comparison of the arteries, and data from all the arteries from an organ formed averages for organ comparison.

**RESULTS:** In average, atherosclerotic stenosis in the heart is 2.16 times more severe than in the brain, and 1.77 times more severe than in the kidneys, whereas kidneys develop stenoses that are 1.38 times more severe than in the brain. Clinically significant stenosis in the kidneys presents a good correlation with multiarterial cardiac disease. The arteries from each organ which are best correlated are: circumflex artery when compared to right posterior cerebral artery, and posterior interventricular artery when compared to left renal artery. No artery from the brain or kidney has a good correlation among each other.

**CONCLUSION:** There is a good correlation in the distribution of atherosclerosis in the heart and kidney and in the heart and brain. Therefore, the degree of atherosclerotic stenosis of an artery from one of these organs can be inferred based on that of another.

**Keywords:** Atherosclerosis, Coronary arteries, Intracranial arteries, Kidney arteries.

### INTRODUÇÃO

A aterosclerose é um processo gradual de lesão dos vasos sanguíneos que pode ser tanto natural, como resultado do processo de envelhecimento, como patológica, se associada a fatores de risco como tabagismo, diabetes, obesidade, hipertensão e hiperlipidemia<sup>1-4</sup>. A estenose arterial aterosclerótica compromete o suprimento sanguíneo para os órgãos e pode predispor ou causar isquemia. Doen-

1. Médico, Acupunturista da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Sorocaba. Sorocaba, SP, Brasil.

2. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Sorocaba. Sorocaba, SP, Brasil.

3. Médico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brasil.

4. Médico, Psicólogo da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Sorocaba. Sorocaba, SP, Brasil.

5. Médico Patologista da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Sorocaba. Sorocaba, SP, Brasil.

6. Médico Cardiologista da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Sorocaba. Sorocaba, SP, Brasil.

Apresentado em 12 de setembro de 2012.

Aceito para publicação em 05 de dezembro de 2012.

Fontes de fomento: PIBIC/CNPq

Endereço para correspondência:  
Dr. David Gonçalves Nordon  
Rua Karlina Reiman Wandabeg, 106  
05634-050 São Paulo, SP.  
Fone: (11) 3895-1806  
E-mail: david@drnordon.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

ça renal aterosclerótica (DRA) é associada com o desenvolvimento de hipertensão renovascular, enquanto a lesão arteriolar está relacionada à perda de sua função<sup>5</sup>. Doença coronariana aterosclerótica (DCA) causa eventos isquêmicos, desde angina cardíaca até infarto, e tanto DRA<sup>6</sup> como aterosclerose intracraniana<sup>7</sup> independentemente dobram a mortalidade quando associadas à DCA.

A avaliação da estenose arterial pode ser realizada por exames não invasivos, como o Doppler, tomografia computadorizada e angiorressonância magnética (padrão-ouro), e invasivos, como a angiografia<sup>3,8,9</sup>, sendo algumas não somente de alto custo, como também oferecem riscos associados quando utilizado contraste. Assim, um alto nível de suspeição é exigido para evitar a realização de exames desnecessários em pacientes com ou sem queixas isquêmicas.

A demonstração de uma correlação da aterosclerose de diversas artérias pode gerar uma contribuição preventiva de grande impacto, considerando que doenças vasculares do cérebro e coração são as duas causas mais comuns de morte no Brasil<sup>10</sup>.

Não obstante, apenas três estudos no mundo avaliaram a correlação entre aterosclerose coronariana e intracraniana<sup>11-13</sup>. Dois foram realizados por neuroimagem, com uma pequena amostra e exclusivamente pacientes com doença isquêmica sintomática. O terceiro estudo<sup>13</sup> realizou uma análise macroscópica de artérias cerebrais de pacientes falecidos, sem uma avaliação microscópica específica da gravidade da estenose.

Existem estudos que avaliaram a aterosclerose intracraniana e coronariana separadamente por dissecação<sup>14</sup>, e aterosclerose renal e coronariana concomitantemente por estudos de imagem<sup>15,16</sup>. Contudo, não há informações sobre estudos que tenham avaliado a aterosclerose destes três órgãos ao mesmo tempo.

O objetivo deste estudo foi estabelecer uma correlação que possa ser usada na prática clínica entre a gravidade da aterosclerose destes três órgãos.

## MÉTODO

Estudo realizado no período de julho de 2010 a julho de 2011. Os cadáveres que foram necropsiados nesta instituição, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pelos seus guardiões legais, foram incluídos para análise. Os critérios de inclusão foram: 1) 40 anos de idade ou mais; 2) todos os órgãos e artérias disponíveis e adequados para dissecação e análise. Não houve critérios de exclusão.

Um pesquisador foi responsável por realizar as dissecações arteriais. As artérias incluídas (sempre do mesmo cadáver) foram: a) intracranianas: artérias cerebrais anteriores (ACA), da origem na carótida interna (ACI) até a divisão nas artérias frontopolares; artérias cerebrais médias (ACM), da origem na ACI até a divisão após a formação das artérias lenticuloestriadas; e as artérias cerebrais posteriores (ACP), da origem até a formação das artérias parieto-occipitais e calcarinas (sendo D para direita e E para esquerda); b) coração: coronárias direita (ACoD) e esquerda (ACoE), artéria descendente anterior (ADA), artéria descendente posterior (ADP), artéria circunflexa (Cx), e artéria marginal (AM); c) rins: artérias renais direita (ARD) e esquerda (ARE).

Todos os órgãos foram analisados anatomicamente para a identificação de variações anatômicas e malformações, o que faz parte

de outro braço do estudo AMA: variações anatômicas da circulação intracraniana e cardíaca<sup>17-19</sup>.

Depois de dissecadas, as artérias foram cortadas a cada 10 a 20 mm para dividi-las igualmente em segmentos proximais, médios e distais. Para cada uma destas seções, a que apresentava mais aterosclerose à avaliação macroscópica foi selecionada para análise microscópica.

Antes e depois de cada dissecação, o material foi mantido em formaldeído a 10% por não mais do que sete dias. Após os cortes transversais, os fragmentos das artérias foram enviados para elaboração de lâminas em coloração hematoxilina-eosina. As lâminas foram avaliadas por microscopia óptica através do microscópio Nikon Eclipse E800<sup>®</sup> e software de captura NIS (Nikon Imaging System) *Elements AR* (Advanced Research)<sup>®</sup>. A área original do lúmen foi definida como a área composta pelo endotélio, quando livre de placa aterosclerótica, ou o perímetro externo da placa de aterosclerose, sem diferenciação de artérias calcificadas ou não calcificadas, o que permitiu uma avaliação adequada da área de placa, mesmo tendo a artéria sofrido um processo de remodelamento, ou extensão da placa além da camada interna da artéria. A área da luz do vaso foi definida como o perímetro de vaso entre as últimas células endoteliais e o plasma. Perímetro e área foram calculados através do *software*. A porcentagem de estenose foi definida pela fórmula: (área original do lúmen – área da luz)/área original do lúmen X 100, calculado através do Microsoft Excel 2007<sup>®</sup>. Esta análise foi realizada por apenas um pesquisador, auxiliado por outro, se houvesse qualquer dúvida.

O grau de estenose foi adaptado da classificação original do Laboratório de Neuropatologia Raymond Escourolle, de 1963, sendo: 0: 0%; 1: ]0;25%]; 2: [25;50%]; 3:[50;75%]; 4: [75;100%]; 5: 100%.

Relatórios da necropsia foram analisados para se obterem a causa de morte, fatores de risco ou outras informações que pudessem interessar ao estudo. Tais informações, contudo, não interferiram com as outras fases do estudo; cada pesquisador tinha informações concernentes somente à sua função, e os dados foram compilados apenas no final do estudo.

### Análise estatística

Análise de Variância de Friedman ou o teste de Wilcoxon foram utilizados para a análise de prevalência de aterosclerose e comparação entre diversas artérias e segmentos. Os testes de Kappa e McNemar foram utilizados para a correlação entre artérias. Quando necessário, os testes de Kurskal-Wallis, Cochran e Mann-Whitney foram aplicados para análise dos achados. As análises requerendo testes de Kappa com mais de duas categorias e o teste de Cochran foram realizadas no software de bioestatística Carolina<sup>®</sup>; todos os outros testes foram realizados no BioEstat 5.0<sup>®</sup>. Para todos os testes, o nível de significância foi estabelecido em 0.05.

Para a análise do grau de estenose de cada artéria, a porcentagem de estenose de cada segmento foi somada e dividida pelo número respectivo de segmentos por artéria (estenose média por artéria). Para a avaliação da estenose total por órgão, a estenose média de cada uma de suas artérias foi somada, e o total dividido pelo número total de suas respectivas artérias (estenose média por órgão).

Para a análise de correlação, tais médias foram classificadas nos supracitados seis graus.

Uma estenose de 50% ou mais foi considerada como estenose clinicamente significativa para todas as artérias. Se um órgão apresentava duas ou mais artérias com estenose significativa, era considerado como doença multiarterial (DMA). Se o órgão apresentava estenose clinicamente significativa em uma das seguintes artérias, era considerada como estenose de impacto clínico: ACoD, ACoE, ADA, ACMD, ACME, ARD, ARE.

A melhor correlação foi considerada como aquela com o maior Kw encontrado nas análises pelo teste de Kappa, com concordância significativa e discordância não significativa.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CCMB Sorocaba/ PUC-SP em 08 de Junho de 2010.

## RESULTADOS

Cinquenta cadáveres foram dissecados; a idade média foi de 58,8 ± 12,7 anos, 62% eram homens. A causa de morte mais comum foi insuficiência respiratória (o que inclui: pneumonia, edema pulmonar, colapso pulmonar e câncer de pulmão) em 36%; insuficiência cardíaca (o que inclui cardiopatia dilatada, infarto, cor pulmonale), em 24%; choque (séptico ou hemorrágico), em 14%; outros, em 8%; e indeterminada em 18%.

### Distribuição da aterosclerose

Aterosclerose é mais grave no coração (mediana: 36,68) do que no cérebro (15,54) ou rins (18,21), p < 0,05, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois últimos. Aterosclerose clinicamente significativa (obstrução maior do que 50% em ao menos um segmento de ao menos uma artéria) foi encontrada em 90% dos corações, mas apenas em 38% dos cérebros e 54% dos rins (p = 0). A distribuição de aterosclerose por artéria é mostrada no gráfico 1 e é mais grave e mais comumente de significância

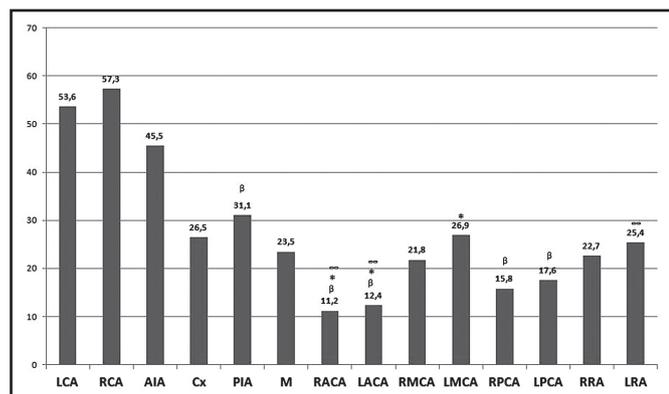


Gráfico 1 – Estenose média por cada artéria.

Símbolos iguais mostram comparações entre as artérias com p < 0,05. Símbolos diferentes ou sem símbolos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. LCA = coronária esquerda; RCA = direita; AIA = descendente anterior; Cx = circunflexa; PIA = descendente posterior; M = marginal; RACA = cerebral anterior direita; LACA = esquerda; RMCA = cerebral média direita; LMCA = esquerda; RPCA = cerebral posterior direita; LPCA = esquerda; RRA = renal direita; LRA = esquerda.

clínica (p = 0) nas artérias cardíacas (ACoD: 82%; ACoE: 72%; ACMD: 26%; ACME: 32%; ARD: 36%; ARE: 30%).

Os segmentos que apresentavam os maiores graus de aterosclerose eram os proximais (52,54% deles, p < 0,05), quando comparados aos segmentos médio (23,52%) ou distal (23,94%).

### Correlação da aterosclerose

Impacto clínico: há uma boa correlação entre a presença de estenose de impacto clínico no coração e lesões similares nas artérias renais (Tabela 1; Kw: 0,19, p: 0,0252). A correlação entre cérebro e coração, contudo, não é significativa (Kw: 0,01, p: 0,4003), assim como entre cérebro e rins (Kw: 0,09, p: 0,2037).

Significância clínica e DMA: DMA cardíaca e estenose de significância clínica nas artérias renais apresentou boa correlação (Kw: 0,32, p: 0,0022), enquanto DMA cerebral e estenose renal apresentou uma tendência a significância (Kw: 0,18, p: 0,0756), assim como DMA cerebral e estenose cardíaca (Kw: 0,09, p: 0,0529). DMA cardíaca e estenose de significância clínica no cérebro, por outro lado, não tiveram qualquer correlação.

Correlação por órgão: considerando os valores médios de cada órgão, a distribuição de aterosclerose não apresentou significância, com uma discordância significativa pendendo para o coração, em comparação aos dois outros órgãos, ou pendendo para os rins, em comparação com o cérebro (Tabela 2).

Comparação por artéria: os achados mais importantes são mostrados na tabela 2 e figura 1. A melhor correlação entre o coração e os rins é através da ADP (Kw: 0,20, em correlação com a ARE); entre o coração e o cérebro, é através da Cx (0,28, ACPD); contudo, não houve correlação ideal entre nenhuma artéria do cérebro e dos rins.

### Aterosclerose relativa

Considerando a estenose média das artérias cerebrais, a aterosclerose no coração é ao redor de duas vezes mais grave (mediana: 2,16), e nos rins, ao redor de 1,4 vezes (1,38). A aterosclerose no coração é, também, 1,8 vezes mais grave que nos rins (1,77). A comparação de todas as artérias, com base na ACoD é mostrada na tabela 3.

Tabela 1 – Comparação da prevalência de aterosclerose de significância clínica de cada artéria (achados principais).

Comparação	Kw	Kappa (P)	McNemar (P)
ACoD versus ACME	0,05	0,2437	<0,0001
ACoE versus ACME	0,17	0,0470	0,0001
ACoD versus ACMD	0,02	0,3877	<0,0001
ACoE versus ACMD	0,10	0,1195	<0,0001
ACoD versus ARD	0,15	0,0429	<0,0001
ACoE versus ARD	0,14	0,0903	0,0005
ACoD versus ARE	0,10	0,0860	<0,0001
ACoE versus ARE	0,14	0,0653	<0,0001
Coração versus cérebro	0,0189	0,4003	<0,0001
Coração versus rins	0,19	0,0252	0,0001
Cérebro versus rins	0,09	0,2307	0,1859

ACoD = coronária direita; ACoE = coronária esquerda; ACME = artéria cerebral média esquerda; ACMD = artéria cerebral média direita; ARD = artéria renal direita; ARE = artéria renal esquerda.

Tabela 2 – Correlação da aterosclerose de acordo com grau por artéria e órgão (achados principais).

Comparação	Kw	P Concordância	P Discordância	Comentários
Coração <i>versus</i> rins	0,15	0,5782	0	Aterosclerose mais grave no coração
Coração <i>versus</i> cérebro	0,10	0,7964	0	Aterosclerose mais grave no coração
Cérebro <i>versus</i> rins	0,13	0,1582	0,0164	Aterosclerose mais grave nos rins
Artérias coronárias	0,27	0,086	0,5639	Aterosclerose mais grave na ACoD
ACA	0,26	0,011	0,1109	
ACM	0,50	0,0002	0,0881	
ACP	0,47	0	0,6637	
Artérias renais	0,30	0,085	1	
ADA <i>versus</i> Cx	0,30	0,026	0	Melhor correlação para ADA.
Cx <i>versus</i> ADP	0,50	0	0,2393	Melhor correlação para Cx e ADP.
Cx <i>versus</i> ACPD	0,28	0	0,0011	Melhor correlação para Coração-cérebro
AM <i>versus</i> ADP	0,38	0,0028	0,0158	Melhor correlação para AM.
ACAD <i>versus</i> ACMD	0,23	0,0126	0,1141	Melhor correlação para ACAD.
ACAE <i>versus</i> ACPE	0,26	0,0196	0,3173	Melhor correlação para ACAE.
ACMD <i>versus</i> ACPD	0,41	0,0002	0,0218	Melhor correlação para ACMD e ACPD.
ACME <i>versus</i> ACPE	0,35	0,0008	0,0060	Melhor correlação para ACME e ACPE.
ARD <i>versus</i> AM	0,22	0,1842	0,2888	Melhor correlação para ARD.
ARE <i>versus</i> ADP	0,20	0,0056	0,1305	Melhor correlação para ARE e coração-Rins

ACod = coronária direita; ACoe = coronária esquerda; ADP = artéria descendente posterior; ADA: Artéria Descendente Anterior; Cx: Artéria Circunflexa; AM: Artéria Marginal; ACAE: Artéria Cerebral Anterior Esquerda; ACAD: Artéria Cerebral Anterior Direita; ACME: Artéria Cerebral Média Esquerda; ACMD: Artéria Cerebral Média Direita; ACPE: Artéria Cerebral Posterior Esquerda; ACPD: Artéria Cerebral Posterior Direita; ARD: Artéria Renal Direita; ARE: Artéria Renal Esquerda; ACA: Artérias Cerebrais Anteriores; ACM: Artérias Cerebrais Médias; ACP: Artérias Cerebrais posteriores.

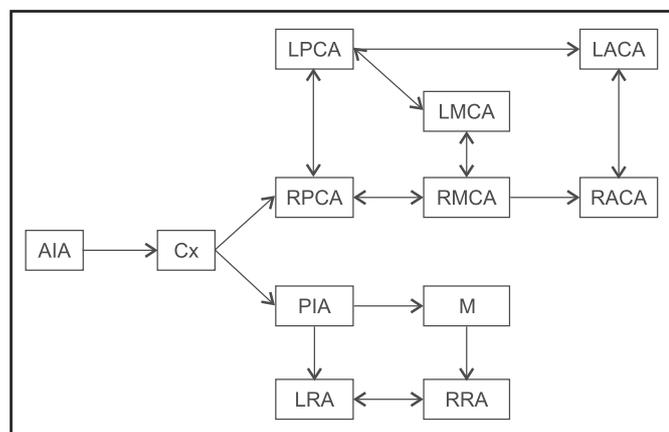


Figura 1 – Principais correlações entre as artérias.

AIA = artéria descendente anterior; Cx = circunflexa; PIA = descendente posterior; M = marginal; LRA = renal esquerda; RRA = renal direita; RPA = cerebral posterior direita; LPA = cerebral posterior esquerda; RMCA = cerebral média direita; LMCA = cerebral média esquerda; RACA = cerebral anterior direita; LACA = cerebral anterior esquerda.

## DISCUSSÃO

### Aterosclerose e fatores de risco

Estudos mostraram que não há diferença na distribuição espacial de aterosclerose entre diversas artérias de acordo com fatores de risco, mas sim, na gravidade da aterosclerose total, quando se avalia o coração e a circulação em geral<sup>2</sup>. Quanto ao cérebro, aterosclerose intracraniana é independentemente mais grave do que na carótida em pacientes com síndrome metabólica, seus compo-

Tabela 3 – Comparação relacional da estenose mediana por artéria, considerando ACoD como 1.

Artéria	Mediana
ACAD	0,10
ACAE	0,16
ACMD	0,35
ACME	0,42
ACPD	0,10
ACPE	0,21
ACoE	0,93
ADA	0,80
Cx	0,49
ADP	0,55
AM	0,33
ARD	0,33
ARE	0,42

nentes, mais velhos e do sexo feminino. Acredita-se que isto se deva a uma diferença na histologia, metabolismo e, talvez, genes e proteínas das artérias intracranianas<sup>4,12,20-22</sup>.

### Distribuição da aterosclerose

O maior grau de aterosclerose é mais comumente proximal do que distal. A literatura mostra que a aterosclerose cardíaca é mais comum nos segmentos proximais do que distais (66% contra 16%,  $p < 0,0001$ )<sup>2</sup>. Há também importante correlação em tal

distribuição: quando há estenose distal, quase sempre há estenose proximal; e, se há estenose significativa no segmento proximal, estenose distal está envolvida em 30% dos casos<sup>23</sup>.

Os ramos coronarianos principais apresentaram uma aterosclerose significativamente mais grave que os ramos secundários, exceto pela ADA, que apresentou um grau de estenose intermediário, sendo significativamente maior do que a AM e a Cx, mas não que a ADP. Outros estudos mostraram que a aterosclerose cardíaca é maior na ADA que nas outras artérias, exceto no caso de aterosclerose grave; em tal caso, a diferença não é significativa<sup>24</sup>.

A aterosclerose de artérias cardíacas é mais provável de se desenvolver em áreas que apresentam fluxo mais lento, recirculação ou estagnação, como as porções proximais de artérias após uma bifurcação em Y ou T, e também em áreas de curvas suaves. O baixo estresse de lesão da parede causa mais dano que o alto estresse, que é considerado um fator protetor para a formação de aterosclerose. Em tais casos, a placa de aterosclerose se desenvolve suave, lenta e gradualmente, devido à maior possibilidade de interação com a parede arterial<sup>25</sup>. Isto explica a distribuição de aterosclerose encontrada em outros estudos<sup>23,24</sup>.

Há achados similares para a distribuição de aterosclerose intracraniana, que segue o mesmo princípio; um estudo<sup>26</sup> demonstrou que 73% das lesões na ACI foram encontradas na curva interna da sua porção final, 73% na seção posterior da origem da ACP, e 66% na porção medial da origem da ACA.

No estudo AMA, pares de artérias cerebrais mostraram prevalência, gravidade e correlação simétricas da distribuição da aterosclerose, em concordância com estudos anteriores<sup>27-29</sup>. A ACM tinha estenose mais grave do que outras artérias intracranianas, como encontrado em estudos anteriores<sup>11,30,31</sup>; contudo, com baixa significância estatística em comparação com a ACA. Ademais, a ACP apresentou um grau intermediário de aterosclerose em comparação com outras artérias intracranianas. Não foi avaliado se a aterosclerose é mais grave nas artérias de maior diâmetro; contudo, acredita-se que sim<sup>30,33</sup>.

Na comparação geral, as coronárias apresentaram uma estenose significativamente mais grave que todas as outras, exceto pela ADA, cuja aterosclerose era também mais grave do que qualquer outra artéria, exceto pela ADP. A aterosclerose na ACME é mais grave do que nas ACA e é, em média, similar às artérias Cx, ADP e AM, embora não haja nenhuma correlação entre elas.

As artérias renais não apresentaram nenhuma diferença em relação à gravidade da aterosclerose e se encontram em grau intermediário entre as artérias intracranianas e cardíacas.

### Correlação do grau de estenose

Estenoses clinicamente significativas são bem correlacionadas entre o coração e os rins, e entre os rins e DMA cardíaca. Estudos anteriores mostram que aterosclerose renal é comum quando há aterosclerose cardíaca, que está inevitavelmente presente quando estenose renal se desenvolve, de acordo com nossos resultados<sup>15</sup>. Doença cardíaca de três vasos é mais comum que dois vasos ou um vaso, no caso de estenose renal, o que mostra que a última está associada a uma doença cardíaca mais grave, como encontrado neste estudo. DAC é comprovadamente um fator de risco para estenose renal (RR: 2,01 [1,12-3,59], p: 0,019)<sup>16</sup>.

A correlação entre o coração e o cérebro é pequena, consideran-

do DMA e estenose clinicamente significativa; em tal caso, havia correlação apenas entre a ACoE e a ACME.

Um estudo<sup>11</sup> encontrou correlação linear da estenose média entre artérias cardíacas e intracranianas; contudo, não havia uma artéria específica para tal correlação, comprometendo seu uso na prática clínica. Outro estudo<sup>13</sup> mostrou correlação entre o cérebro e o coração em pacientes do grupo controle, em comparação àqueles que morreram de acidente vascular encefálico hemorrágico e isquemia/infarto cardíaco. Em tal estudo, a aterosclerose intracraniana foi avaliada macroscopicamente e sem uma medição exata. No estudo AMA, as artérias que apresentaram a melhor correlação cérebro-rins foram a ACPD e a Cx, o que significa que ambas apresentaram um grau similar de aterosclerose (dentro do mesmo quartil). Quanto à correlação rins-coração, destacaram-se a ARD e a ADP. Através de tal informação e dos valores apresentados nas tabelas 2 e 3 e figura 2, é possível estimar a aterosclerose de outras artérias a partir de dados obtidos por angiografia ou angiorressonância.

Não houve correlação significativa entre o cérebro e os rins em nenhuma das análises realizadas. Assim, não foi demonstrada correlação.

É importante ressaltar, porém, que a distribuição por órgão apresenta uma média de médias e, como o coração em geral apresenta uma aterosclerose muito mais grave do que qualquer outro órgão, e o número de artérias renais era apenas duas, contra seis dos outros órgãos, esta avaliação não é tão confiável quando as comparações de impacto/significância clínica, DMA ou artéria *versus* artéria.

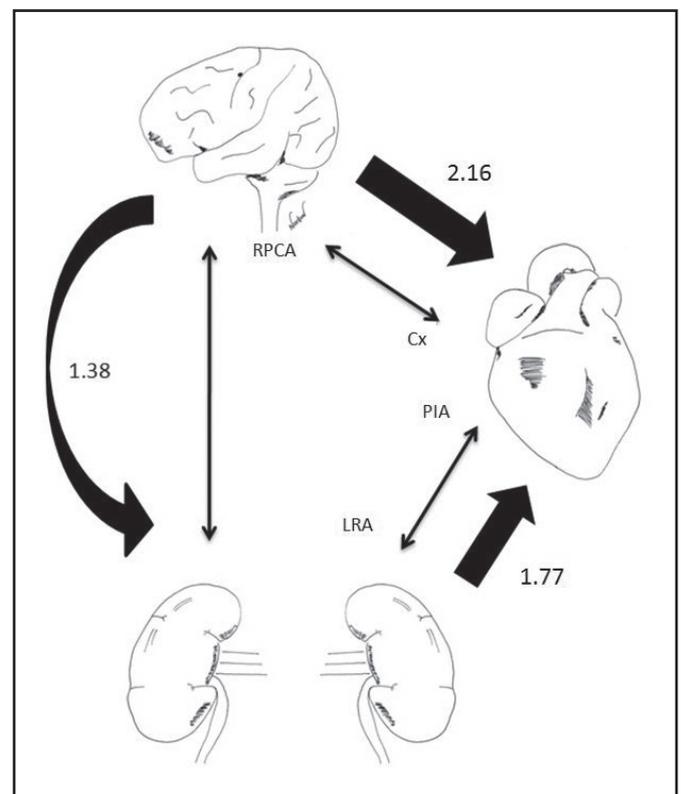


Figura 2 – Relação da aterosclerose entre os órgãos e artérias de melhor correlação.

RPCA = artéria cerebral posterior direita; PIA = artéria descendente posterior; LRA = artéria renal esquerda.

Os resultados desta análise mostram por que tantos outros estudos anteriores já encontraram uma correlação significativa entre aterosclerose cardíaca e renal, seu impacto clínico e influências múltiplas, enquanto ainda não há correlação adequada entre aterosclerose renal e intracraniana. A razão ainda é desconhecida; contudo, é provável que se deva a diversos fatores, desde a proteção da barreira hematoencefálica, até à fatores genéticos.

Os achados principais deste estudo são mostrados nas figuras 1 e 2, através das quais é possível inferir a gravidade de múltiplas artérias e órgãos baseado em um valor. Ainda não há dados da literatura mundial de algum estudo que tenha chegado a estes achados.

ACoD foi escolhida para a comparação relacional uma vez que é a artéria de maior grau de aterosclerose e é facilmente avaliada por exames de imagem.

### Limitações do estudo

A população brasileira é altamente miscigenada, de forma que este estudo não pode ser estendido para todas as populações, especialmente aquelas de menores diferenças genéticas.

A análise de fatores de risco não foi realizada devido ao pequeno tamanho da amostra. Desta forma, ela representa a população de uma forma geral, sem especificidades com relação à comorbidades. Estas devem ser avaliadas separadamente para cada paciente de acordo com as evidências atuais, ao lado de achados deste estudo.

Outros estudos devem ser realizados para aumentar a amostra e comparar outras técnicas para avaliar a aterosclerose *in vivo*, mais especificamente a angiorressonância.

### CONCLUSÃO

A aterosclerose é mais grave nas artérias cardíacas. Em média, a aterosclerose cardíaca é 2,16 vezes mais grave que a cerebral e 1,77 que a renal; a renal é 1,38 vezes mais grave que a cerebral. Estenose clinicamente significativa nos rins apresenta uma boa correlação com DMA cardíaca. As artérias de cada órgão que apresentam melhor correlação são: artéria circunflexa, em comparação com a artéria cerebral posterior direita, e a artéria descendente posterior, quando comparada à artéria renal esquerda. Nenhuma artéria do cérebro ou rins apresentou uma boa correlação entre si.

### AGRADECIMENTOS

Professor Doutor Neil Ferreira Novo, pela sua ajuda na análise estatística, e os senhores Cláudio Theodoro e Marcos Bergo, técnicos de necropsia.

### REFERÊNCIAS

- Moossy J. Pathology of cerebral atherosclerosis. Influence of age, race and gender. *Stroke*. 1993;24(Suppl 12):I-22-3;131-2.
- Hochman JS, Phillips WJ, Ruggieri D, et al. The distribution of atherosclerotic lesions in the coronary arterial tree: relation to cardiac risk factors. *Am Heart J*. 1988;116(5 Pt 1):1217-22.
- Nguyen-Huynh MN, Wintermark M, English J, et al. How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? *Stroke*. 2008;39(4):1184-8.
- Park JH, Kwon HM, Roh JK. Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(4):379-86.
- Suresh M, Laboi P, Mamtora H, et al. Relationship of renal dysfunction to proximal artery disease severity in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5):631-6.
- Conlon PJ, Little MA, Pieper K, et al. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int*. 2001;60(4):1490-7.
- Iacovino JR. Additional mortality produced by co-existent cerebral and peripheral atherosclerosis in a population with coronary artery disease. *J Insur Med*. 1998;30(2):69-75.
- Sharma VK, Tsivgoulis G, Lao AY, et al. Noninvasive detection of diffuse intracranial disease. *Stroke*. 2007;38(12):3175-81.
- Li ML, Xu WH, Song L, et al. Atherosclerosis of middle cerebral artery: evaluation with high resolution MR imaging at 3T. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):447-52.
- Ministério da Saúde. Relatório Saúde Brasil 2007.
- Seo WK, Yong HS, Koh SB, et al. Correlation of coronary artery atherosclerosis with atherosclerosis of the intracranial cerebral artery and the extracranial carotid artery. *Eur Neurol*. 2008;59(6):292-8.
- Bae HJ, Yoon BW, Kang DW, et al. Correlation of coronary and cerebral atherosclerosis: difference between extracranial and intracranial arteries. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(1-2):112-9.
- Ueda K, Hashimoto M, Katsuki S. Comparative study of arteriosclerosis between brain and heart, with special reference to cerebrovascular and coronary heart disease. *Jpn Circ J*. 1970;34(10):893-916.
- Pitella JEH, Duarte JE. Prevalência e padrão de distribuição das doenças cerebrovasculares em 242 idosos, procedentes de um hospital geral, necropsiados em Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 1976 a 1997. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(1):47-55.
- Gross CM, Krämer J, Waigand J, et al. Relation between arteriosclerosis in the coronary and renal arteries. *Am J Cardiol*. 1997;80(11):1478-81.
- Park S, Jung JH, Seo HS, et al. The prevalence and clinical predictors of atherosclerotic renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. *Heart Vessels*. 2004;19(6):275-9.
- Nordon DG, Camargo Neto AA, Guimarães RR, et al. Left-right anterior cerebral arteries anastomosis and "extra anterior cerebral arteries". *Rev Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. 2011;13:30.
- Nordon DG, Camargo Neto AA, Guimarães RR, et al. Posterior arterial circle of Willis anatomic variations and coronary artery dominance: is there a correlation? *Autopsy and Case Reports*. 2011;1(1):3-8.
- Nordon DG, Camargo Neto AA, Guimarães RR, et al. Incomplete Circle of Willis. *Rev da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. 2010;12:35-6.
- Bae JH, Lee J, Park JM, et al. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(4):355-60.
- Mohr JP. Internal carotid artery disease, in: Barnett HJM, Stein BM, Yatsu FM, (editors). *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998. p. 355-400.
- Mohr JP, Lazar RM, Marshal RS, et al. Middle cerebral artery disease, in: Barnett HJM, Stein BM, Yatsu FM (editors). *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998. p. 427-79.
- McNamara JJ, Norenberg RG, Goebert HW, et al. Distribution and severity of atherosclerosis in the coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976;71(4):637-40.
- Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, et al. Distribution of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Heart Ves-*

- sels. 2010;25(1):14-8.
25. Asakura T, Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res.* 1990;66(4):1045-66.
  26. Kikuchi Y, Yamamoto H, Nakamura M. Cerebral atherosclerosis in Japanese. 3. Predilection site of atherosclerotic lesions. *Stroke.* 1973;4(5):768-72.
  27. Mossakowski MJ, Krasnicka Z, Iwanowski L. Atheroma of the larger arteries of the brain in a Polish population: a study of 600 cases. *J Neurol Sci.* 1964;54(1):13-23.
  28. Resch JA, Okabe N, Loewenson RB, et al. Pattern of vessel involvement in cerebral atherosclerosis. A comparative study between a Japanese and Minnesota population. *J Atheroscler Res.* 1969;9(3):239-50.
  29. Wolkoff K. Über Atherosklerose der Gehirnarterien. *Beitr Path Anato.* 1933;91:515-53.
  30. Nuutila M. Atherosclerosis of the circle of Willis and the adjoining arteries in a Finnish medicolegal autopsy material. *Acta Patol Microbiol Scand Suppl.* 1973;235:1-58.
  31. Resch JA, Baker AB. Etiologic mechanisms in cerebral atherosclerosis. Preliminary study of 3,839 cases. *Arch Neurol.* 1964;10:617-28.
  32. Roberts JC, Moses C, Wilkins RH. Autopsy studies in atherosclerosis. II. Distribution and severity of atherosclerosis in patients dying without morphologic evidence of atherosclerotic catastrophe. *Circulation.* 1959;20:511-9.
  33. Baker AB, Iannone A. Cerebrovascular disease. I. The large arteries of the circle of Willis. *Neurology.* 1959;9(5):321-32.

# Análise dos dados epidemiológicos dos laudos de carcinoma espinocelular\*

## *Analysis of epidemiological data from the reports of squamous cell carcinoma*

Caroline Somensi Barella<sup>1</sup>, Luiz Felipe de Oliveira Blanco<sup>2</sup>, Ayaka Yamane<sup>3</sup>

\*Recebido do Curso de Medicina da Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Criciúma, SC.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O carcinoma espinocelular (CEC) é um tumor maligno das células queratinizantes da epiderme e seus anexos, sendo resultante da radiação solar cumulativa durante toda a vida. Mais comum em pacientes idosos, acima dos 70 anos. O objetivo deste estudo foi estudar o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com CEC.

**MÉTODO:** Estudo transversal e descritivo no município de Criciúma, SC, no período de junho de 2009 a junho de 2010. A população foi composta por 74 pacientes com diagnóstico de CEC comprovados em três laboratórios de patologia que são enviados a grande totalidade dos laudos do sistema público de saúde e privado. Para verificar se as diferenças encontradas entre grupos quanto a dados paramétricos foi significativa ( $p < 0,05$ ) utilizou-se o teste *t* de Student e para os dados não paramétricos foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Os valores obtidos foram comparados e a análise estatística realizada através dos *softwares* SPSS e Microsoft Excel.

**RESULTADOS:** A média de idade foi de 69,46 anos. O sexo mais acometido foi o feminino 55,4%. Todos os pacientes apresentavam ceratose actínica sendo a face o local mais acometido (72,9%). A maioria dos pacientes com efélides, também apresentavam queimadura solar na infância 73%. Em relação a cor dos cabelos, 54% possuíam cabelos claros e 50% olhos claros. 43,2% dos pacientes relataram exposição solar contínua.

**CONCLUSÃO:** O perfil epidemiológico associado ao câncer de pele epidermoide foi compatível com a literatura atual.

**Descritores:** Carcinoma epidermoide, Dermatologia, Perfil epidemiológico.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Squamous cell carcinoma (SCC) is a malignant tumor of keratinizing cells of the epidermis and its annexes, and is the result of cumulative solar radiation over lifetime. It is more common in elderly patients over 70 years. The objective of this study was to analyze the epidemiological profile of patients diagnosed with SCC.

**METHOD:** Cross-sectional descriptive study in the city of Criciúma, state of Santa Catarina, from June 2009 to July 2010. The population consisted of 74 patients with diagnosis of squamous cell carcinoma diagnosed in three pathology laboratories to where most reports from the public and private health system are sent. In order to check whether the differences between groups regarding parametric data were significant ( $p < 0.05$ ), we used the Student *t* test, and for the nonparametric data Chi-square test was used. The values were compared and statistical analysis was performed with the use of SPSS and Microsoft Excel software.

**RESULTS:** The mean age was 69.46 years. The most affected gender was the female, with 55.4%. All patients had actinic keratosis, with the face being the most commonly affected (72.9%). Most patients with ephelides also had sunburns in childhood (73%). Regarding color of hair, 54% had light hair, and 50% had light-colored eyes. 43.2% of patients reported continuous exposure to sunlight.

**CONCLUSION:** The epidemiological profile associated with squamous cell skin cancer is consistent with current literature.

**Keywords:** Dermatology, Epidemiological profile, Squamous cell carcinoma.

### INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular (CEC) é o resultado da radiação solar cumulativa durante toda a vida. É o tumor mais comum em pacientes acima dos 70 anos. Representa 25% de todas as neoplasias cutâneas e é o segundo câncer mais frequente depois do carcinoma basocelular. Sua origem está no queratinócito da epiderme, podendo surgir no epitélio escamoso de mucosas<sup>1,2</sup>.

1. Médica Graduada pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Criciúma, SC, Brasil.

2. Médico Especialista em Dermatologia do Ambulatório de Dermatologia Sanitária de Porto Alegre. Professor de Dermatologia na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Criciúma, SC, Brasil.

3. Acadêmico do Curso de Medicina (12ª Fase) da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Criciúma, SC, Brasil.

Apresentado em 23 de março de 2012.

Aceito para publicação 26 de setembro de 2012.

Endereço para correspondência  
Dr. Luis Felipe de Oliveira Blanco  
Rua Pedro Benedit, 505 – Centro  
88801-251 Criciúma, SC.  
E-mail: lfbopoa@yahoo.com.br

A frequência desse tumor em brancos é maior quanto mais claro for o indivíduo, levando-se em consideração os olhos claros, os cabelos louros, a pele clara que não se pigmenta quando exposta aos raios solares, sobretudo quando submetidos a maiores exposições a estes raios, como os marinheiros e os lavradores. As lesões podem se desenvolver em pele normal ou a partir de ceratoses actínicas<sup>3</sup>.

A incidência do CEC cutâneo tem aumentado nos últimos 20 anos nos Estados Unidos e em outros países. Este aumento pode estar relacionado a maiores níveis de atividades ao ar livre e à exposição solar, mudanças no estilo de roupas e/ou dificuldades na detecção do câncer de pele. Análise dos fatores epidemiológicos (como exemplos: variação geográfica, distribuição por idade, etnia) também é coerente com a importância da exposição solar crônica como um fator primário causador de CEC<sup>4,5</sup>.

Estão mais frequentemente localizados no lábio inferior, na orelha, na face, no dorso das mãos, na mucosa bucal e na genitália externa. Essa disposição preferencial do CEC correlaciona-se com sua maior exposição à radiação ultravioleta nas áreas fotoexpostas, particularmente UVB<sup>6-8</sup>.

Ao longo de vários anos, dependendo do local, uma pequena porcentagem de lesões (ceratoses actínicas) progride para CEC. Outros agentes causais; entretanto, podem desempenhar importante papel, agravando o quadro com complicações tardias de úlceras crônicas, fistulas cicatrizes pós-queimaduras, substâncias químicas como arsênio e/ou pelo vírus papiloma humano (HPV)<sup>9,10</sup>.

O diagnóstico deve ser baseado na história e manifestações clínicas do paciente, e principalmente no exame histopatológico da lesão. É aconselhável dar preferência sempre à biópsia excisional ou a excisão total sempre que possível a fim de simplificar o tipo histológico adequado. Entre os pacientes que já tiveram tumores de pele, a triagem é de suma importância para monitorar a recorrência ou persistência dos tumores e para detectar novas lesões. A detecção precoce salva vidas<sup>11,12</sup>.

Existem evidências de tendência de aumento da morbidade e mortalidade por câncer da pele, o que impõe sua consideração como problema de saúde pública, mas de controle factível pela prevenção primária (proteção contra a exposição excessiva à luz solar) e secundária, realizando diagnóstico precoce e tratamento adequado.

O objetivo deste estudo foi estudar o perfil epidemiológico dos pacientes com CEC prevenindo assim futuros diagnósticos.

## MÉTODOS

Estudo transversal e descritivo em que foram analisados 74 laudos emitidos pelos serviços de Anatomia Patológica Rocha e Alice, localizados no município de Criciúma, SC, com diagnóstico histopatológico de CEC no período entre junho de 2009 e junho de 2010, através de contato com os pacientes e aplicação de um questionário.

As variáveis avaliadas foram: cor dos cabelos, cor dos olhos, história familiar de câncer de pele, se houve queimadura solar na infância e na idade adulta, se o paciente tem história de efélides na infância, uso de protetor solar e presença de ceratose actínica. Foram excluídos os laudos de exames que não informaram o tipo histológico epidermoide e os de pacientes que foram a óbito.

Para o cálculo do tamanho mínimo da amostra utilizou-se inicialmente a fórmula proposta por Barbetta

$$n_0 = \frac{1}{E_0^2}$$

onde  $n_0$  é a primeira aproximação do tamanho mínimo da amostra e  $E_0$  é o erro amostral máximo tolerável, definido para este trabalho como 5% (0,05), resultando em 400 pacientes. Em seguida foi realizada a correção do cálculo anterior com o uso da fórmula

$$n = \frac{N \cdot n_0}{N + n_0}$$

no qual o N representa o tamanho da população, no presente caso, 80 pacientes – e n refere-se ao tamanho mínimo da amostra, que nesse caso revelou-se 67.

Para a análise, inicialmente foi desenvolvido um banco de dados no software Microsoft Excel versão 2007 com o intuito de organizar os dados em tabela e descrevê-los com o uso de medidas resumo (posição e dispersão). Em seguida, os dados foram exportados para o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 17.0, onde foram analisados. Os testes foram realizados a um nível de significância  $\alpha = 0,05$  e intervalo de confiança 95%.

Para verificar se as diferenças encontradas entre grupos foram significativas ( $p < 0,05$ ), quanto a dados paramétricos, utilizou-se o teste *t* de Student e já para os dados não paramétricos foi utilizado o teste do Qui-quadrado.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), sob o protocolo nº 90/2010.

## RESULTADOS

Foram analisados 74 laudos com diagnóstico de CEC, com idade média variando de 41 até 91 anos, com mediana de 69,46 anos. Todos os entrevistados eram da raça branca.

Em relação ao sexo, 41 laudos foram do sexo feminino e 33 do sexo masculino, correspondendo a 55,4% e 44,6% respectivamente, do total dos laudos analisados. Não houve evidências de que a diferença de idade entre homens e mulheres fosse significativa ( $p = 0,247$ ).

Quanto à naturalidade pode-se observar que a maioria (59,46%) era oriunda do município de Criciúma. Dos pacientes entrevistados aproximadamente 72% não possuíam ensino fundamental completo. Com relação à exposição solar e à profissão, 43,2% dos pacientes trabalharam com exposição solar contínua no passado, sendo que destes, 88% eram agricultores. Ainda com relação à exposição solar 41,9% se expunham de forma intermediária ao sol, sendo as profissões mais acometidas: mecânico, seguida de empregada doméstica.

Foi observado que 60% dos pacientes entrevistados, que possuíam cabelos claros, eram do sexo feminino, sendo o restante, do sexo masculino e embora exista diferença entre as proporções, esta não foi significativa ( $p = 0,388$ ), indicando que não foi evidenciada associação entre a presença de cabelos claros e o sexo. Em relação aos olhos claros não houve diferença significativa entre os sexos ( $p = 0,815$ ); masculino (43,2%) e feminino (54,6%).

Tabela 1 – Perfil descritivo da população

Variáveis	n (%)
Exposição solar	
Contínua	32 (43,2)
Intermediária	31 (41,9)
Mínima	11 (14,9)
Proteção solar (após diagnóstico de CEC)	
Sim	40 (54,2)
Não	34 (45,9)
Queimadura solar em adulto	
Sim	52 (70,2)
Não	22 (29,7)
História familiar de câncer de pele	
Sim	28 (37,8)
Não	46 (62,1)
Efélides na infância	
Sim	38 (51,3)
Não	36 (48,6)
Queimadura solar na infância	
Sim	47 (63,5)
Não	27 (36,4)
Cor dos olhos	
Sim	37 (50)
Não	37 (50)
Cor dos cabelos	
Claros	40 (54)
Não	34 (45,9)
Sexo	
Masculino	33 (44,5)
Feminino	41 (55,4)
Ceratose na face	
Sim	54 (72,9)
Não	20 (27)
Ceratose no braço	
Sim	47 (63,5)
Não	27 (36,4)
Ceratose na perna	
Sim	22 (29,7)
Não	52 (70,2)
Idade média (desvio-padrão)	69,46 ± 11,62

CEC = carcinoma epidermoide.

Pode-se observar que a maioria dos pacientes entrevistados que apresentou efélides na infância (73%), também apresentou histórico de queimadura solar na infância. Entre os pacientes que apresentaram queimadura solar quando adultos 52 (70,2%) relataram queimaduras. Com relação ao uso do protetor solar após o diagnóstico de CEC, 40 (54,2%) pacientes admitiram o seu uso.

Quanto à presença de ceratose actínica, todos os pacientes apresentam esse tipo de lesão pré-neoplásica, sendo 54(72,9%) em face, seguidos de 47(63,5%) em braço.

Quanto a história familiar de câncer de pele 46 (62,1%) não apresentaram, relação alguma, enquanto o restante possuía algum parente de primeiro grau com câncer de pele (Tabela 1 e Figura 1).

## DISCUSSÃO

A idade de diagnóstico do CEC variou de 41 a 91 anos com média de 69,46 anos. A divisão por faixa etária mostrou pico de ocorrência na 6ª e 7ª décadas de vida.

Os resultados do presente estudo refletem valores um pouco acima da média quando comparados com outros estudos. Segundo Nasser<sup>1</sup>, em sua análise retrospectiva de 2.195 pacientes com CEC, a idade dos pacientes variou entre 19 e 86 anos, e a distribuição da faixa etária mostrou maior porcentagem dos tumores acima de 60 anos. Estudo também confirma que a idade de apresentação típica é de aproximadamente 70 anos<sup>14</sup>.

Goldberg<sup>15</sup> evidenciou que quando indivíduos se submetem a exposições solares por volta dos 20 anos, inicia-se um processo de carcinogênese que se manifesta tardiamente, por volta da faixa etária de 40 a 60 anos, justificando, dessa forma, os efeitos cumulativos mais tardios.

Observou-se no presente estudo maior ocorrência de CEC no sexo feminino, divergindo dos relatos encontrados na literatura. Em estudo<sup>16</sup> apresentado no 61º Congresso da Sociedade Brasileira de Dermatologia, cujo objetivo era conhecer o perfil epidemiológico da população de Criciúma que participou das campanhas de prevenção do câncer de pele, a prevalência de CEC

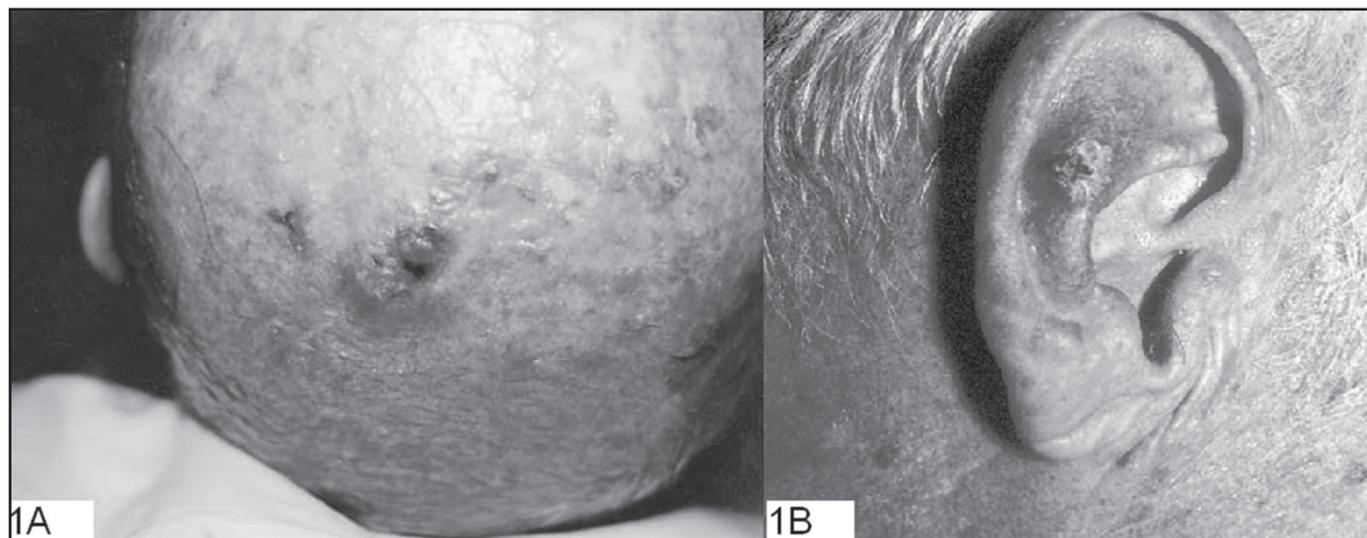


Figura 1 – (A) Ceratose actínica em couro cabeludo. Uma das várias lesões tornou-se um câncer espinocelular invasivo. (1B) Carcinoma de células escamosas da orelha direita com 1,2 por 0,7 cm de diâmetro.

foi 3% e o sexo masculino foi o mais acometido com 50%. Em estudo publicado em Minnessota, nos Estados Unidos com 250 pacientes estudados, relata-se que 9% a 14% das pessoas acometidas com CEC eram homens e 4% a 9%, mulheres<sup>16</sup>.

Indivíduos com história familiar de câncer de pele epidermoide apresentam risco aumentado de desenvolver essa doença. Em um grande estudo de corte sujeitos com irmãos ou pais que possuíam histórico de CEC, apresentavam duas a três vezes mais chances de desenvolver o mesmo diagnóstico<sup>17</sup>. No presente estudo não houve diferença estatisticamente significativa em relação a esse aspecto, porém com tendência a casos sem história familiar de CEC ( $p = 0,473$ ).

Conforme a literatura, negros, africanos, asiáticos e indivíduos de pele escura têm menores taxas de CEC, enquanto caucasianos, as maiores. No presente estudo os dados correlacionam com a literatura descrita<sup>18-20</sup>. A população catarinense é composta principalmente de indivíduos com ascendência europeia, que proporcionam as características fenotípicas descritas<sup>1,13</sup> e estaria exposta a grande intensidade de radiação ultravioleta, decorrente do comprometimento da camada de ozônio nesse estado.

Em relação às atividades ocupacionais, 43,2% dos pacientes do presente estudo submetiam-se a exposição solar, o que se mostrou fator de risco independente para o desenvolvimento de carcinoma epidermoide. Estudos epidemiológicos indicam que a exposição solar cumulativa (principalmente radiação UVB) é a mais importante causa ambiental do carcinoma de células escamosas cutâneo<sup>21-23</sup>.

Em estudo caso controle de 58 pacientes com carcinoma de células escamosas cutâneo, o risco foi maior naqueles com mais de 30 mil horas de exposição solar cumulativa ao longo da vida<sup>24</sup>. Outros fatores associados com aumento do risco de carcinoma de células escamosas, e que estão relacionados com a exposição solar incluem o grau de exposição solar nos últimos 5 a 10 anos; exposição solar ocupacional; características fenotípicas pele clara, olhos claros e coloridos, cabelos vermelhos e origem no Norte da Europa<sup>12,25</sup>.

Outro fator de risco conhecido é a ceratose actínica, uma neoplasia benigna cutânea que se desenvolve a partir de queimadura solar ou de pele lesionada. O risco de transformação maligna para CEC durante um ano e de aproximadamente uma lesão de ceratose em cada 1000<sup>26</sup>. Contudo, cerca de 60% dos CEC cutâneos invasivos surgem de ceratose actínicas<sup>27</sup>. Os principais fatores de risco para progressão maligna da ceratose em CEC são idade avançada, história de câncer de pele, persistência da ceratose actínica, imunossupressão, pele clara, exposição à radiação ultravioleta e trabalhos com exposição solar. No presente estudo 100% dos pacientes apresentavam lesões ceratoactínicas, sendo que os locais mais acometidos foram: 73% na face, 63,5% no braço e 29% nas pernas.

Estudos relatam que indivíduos com presença de efélides sofrem maior risco de desenvolver tanto câncer não melanoma quanto melanoma. Esta associação provavelmente se deve ao fato de que efélides e cânceres de pele são mais comuns em pessoas que estão regularmente expostas ao sol<sup>28</sup>. Neste estudo pode-se constatar que a maioria da população acometida com câncer de pele epidermoide apresentava efélides na infância, concordando com a literatura atual.

## CONCLUSÃO

A população estudada apresentou fatores de risco positivos para a ocorrência de CEC, tais como raça branca, cabelos e olhos claros, exposição solar contínua relacionada à profissão, lesão ceratótica, queimadura solar na infância e efélides na infância. Algumas possíveis medidas preventivas podem minimizar o problema de câncer de pele, tais como incentivar os pacientes ao uso precoce de protetor solar, evitar exposição solar prolongada, autoexame de pele anualmente e/ou controlar as lesões pré-cancerosas. Campanhas já estão sendo realizadas como o Dia Municipal de prevenção ao câncer de pele, sendo realizados todos os meses para diagnóstico e informações sobre o assunto.

Sugere-se uma amostra um pouco maior de pacientes entrevistados para um próximo trabalho, uma vez que foram observadas algumas diferenças próximas do nível de significância adotado ( $p = 0,05$ ). Estudos futuros deverão ser realizados analisando-se outros fatores de risco como, fotótipo, pacientes com história de imunossupressão, portadores de papilomavírus humano, pacientes tabagistas e/ou exposição às substâncias tóxicas.

## REFERÊNCIAS

1. Nasser N. Epidemiologia dos cânceres espinocelulares em Blumenau (SC). *An Bras Dermatol*. 2004;79(6):669-77.
2. Ministério da Saúde. Incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer (INCA). 2008 [Acesso 01 mar 2010]. Disponível em: <http://www.inca.com.br>.
3. Martins IL, Alves CS, Costa PMC, et al. Perfil do câncer de pele em pacientes do instituto do câncer do Ceará no período de 2000 a 2003. *Rev Bras Prot Saúde*. 2007;20(1):46-52.
4. Marks R. The epidemiology on non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *Int J Dermatol*. 1995;22(11):863-6.
5. Hacker SM, Flowers FP. Squamous cell carcinoma of the skin. Will heightened awareness of risk factors slow its increase? *Postgrad Med*. 1993;93(8):115-26.
6. Sampaio SAP, Rivitti E. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas; 2001. p. 842-5.
7. Castro GB. Carcinoma espinocelular em São Luís-MA: uma abordagem ao diagnóstico. *Laes & Haes*. 2009;30(179):192-200.
8. Dergham AP, Muraro CC, Ramos EA, et al. Distribuição dos diagnósticos de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de pele no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. *An Bras Dermatol*. 2004;79(5):555-9.
9. Habif TP. Doenças da pele: diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artmed; 2002. p. 368-83.
10. Sardi AJ, Perez E, Reyes O. Carcinoma espinocelular pigmentado de la mucosa del glande, reporte de un caso. *Dermatologia Venezolana*. 2007;45(1):29-31.
11. Nouri, K. Skin cancer. Miami: The McGraw-Hill Companies; 2008. p. 86-110.
12. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. *Arch Dermatol*. 1995;131(2):164-9.
13. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Análise de dados das campanhas de prevenção ao câncer da pele promovidas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1999 a 2005. *An Bras Dermatol*. 2006;81(6):533-9.
14. Malkinson FD, Rothamn S. Skin cancer: its causes, prevention, and treatment. *CA Cancer J Clin*. 1957;7(6):190-205.

15. Goldberg LH. Basal cell carcinoma. *Lancet*. 1996;347(9002):663-7.
16. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(5 Pt 1):774-8.
17. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. The effect of having an affected parent or sibling on invasive and in situ skin cancer risk in Sweden. *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2142-7.
18. Armstrong B, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2001;63(1-3):8-18.
19. Koh D, Wang H, Lee J, et al. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the skin: analysis of the Singapore cancer registry data 1968-97. *Br J Dermatol*. 2003;148(6):1161-6.
20. Halder RM, Bang KM. Skin cancer in blacks in the United States. *Dermatol Clin*. 1988;6(3):397-405.
21. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2001;63(1-3):8-18.
22. Harvey I, Frankel S, Marks R, et al. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses II analytical results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 1996;74(8):1308-12.
23. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-control study. *Br J Cancer*. 2006;94(5):743-51.
24. Vitaliano PP, Urbach F. The relative importance of risk factors in nonmelanoma carcinoma. *Ach Dermatol*. 1980;116(4):454-6.
25. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*. 1996;73(11):1447-54.
26. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, et al. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2003;120(6):1087-93.
27. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):528-36.
28. Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. *Int J Cancer* 1995;62(4):367-76.

# Ventilação mecânica invasiva na sala de emergência: uma revisão para o clínico\*

## *Invasive mechanical ventilation in the emergency room: a review for clinicians*

Fernando Sabia Tallo<sup>1</sup>, Leticia Sandre Vendrame<sup>2</sup>, Renato Delascio Lopes<sup>3</sup>, Antonio Carlos Lopes<sup>4</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Muitos pacientes permanecem na sala de emergência em ventilação mecânica (VM). No Brasil há falta de leitos disponíveis suficientes em terapia intensiva. Nesse cenário, o conhecimento do médico emergencista dos princípios básicos da VM é de fundamental importância. O objetivo deste estudo foi apresentar os princípios básicos de início e manutenção do paciente em VM na emergência e orientar as condutas diante das principais complicações.

**CONTEÚDO:** Os princípios da sedação e a analgesia devem ser de conhecimento do emergencista para acessar a via aérea com segurança e manter o paciente em VM. A configuração inicial do ventilador conforme situação clínica deve ser então iniciada. Geralmente nas modalidades convencionais: volume assistido-controlado (VCV), pressão assistido-controlado (PCV) ou pressão de suporte (PS). Após o início da VM invasiva algumas complicações associadas (barotraumas, instabilidade hemodinâmica, hiperinsuflação dinâmica, obstruções da via aérea) à ela devem ser diagnosticadas e manipuladas pelo médico emergencista.

**CONCLUSÃO:** O conhecimento das recomendações na abordagem inicial, manutenção e conduta nas complicações da VM invasiva são essenciais para o médico emergencista.

**Descritores:** Medicina de emergência, Ventilação artificial.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Many patients remain in the emergency room on mechanical ventilation (MV). In Brazil, there are not sufficient beds available in intensive care units. In this scenario, the emergency physician's knowledge of the basic principles of MV is crucial. The objective of this study was to present the basic principles for starting and maintaining the patient on MV in an emergency setting, and to guide procedures in face of major medical complications.

**CONTENTS:** The emergency doctor should know the principles of sedation and analgesia to access the airway safely and maintain the patient on MV. The initial settings of the ventilator according to the clinical situation should then be initiated. Generally conventional modalities: volume-controlled ventilation (VCV), pressure-controlled ventilation (PCV) or pressure support ventilation (PS). After start of invasive MV, some associated complications (barotrauma, hemodynamic instability, dynamic hyperinflation, airway obstruction) must be diagnosed and handled by the emergency physician.

**CONCLUSION:** Knowledge of the recommendations for the initial approach, maintenance and management of complications in invasive MV is essential for the emergency physician.

**Keywords:** Artificial ventilation, Emergency medicine.

### INTRODUÇÃO

A lotação dos departamentos de emergência e a ausência de leitos de unidades de terapia intensiva (UTI) suficiente podem atrasar a internação dos pacientes em UTI<sup>1-4</sup>. O tempo recomendável para permanência do paciente em ventilação mecânica (VM) no pronto socorro seria  $\leq 8$ h. Um estudo observacional prospectivo identificou necessidade de ventilação mecânica (VM) na sala de emergência em 0,5% dos pacientes (IC 95%, 0,4%-0,5%) dos quais 78,3% recebeu ventilação invasiva e permaneceram em média 6,4h<sup>5</sup>.

A prática da intubação orotraqueal e o início da ventilação mecânica invasiva (VMI) fazem parte das práticas diárias do emergencista<sup>6</sup>. Com as dificuldades de disponibilidade de leitos de UTI, muitas vezes o paciente permanece em VMI por longos períodos<sup>7</sup>. Nesse cenário o emergencista deve dominar os princípios da abordagem do paciente em VM: sedação, analgesia e

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

2. 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.

3. Professor Adjunto da Divisão de Cardiologia da *Duke University*. Durham, EUA. Professor Afiliado da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). São Paulo, SP, Brasil.

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

Apresentado em 02 de janeiro de 2013.

Aceito para publicação em 13 de março de 2013.

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

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

bloqueio neuromuscular<sup>8</sup>, manipulação do ventilador artificial e suas principais modalidades ventilatórias, monitorizações<sup>9</sup> e possíveis complicações associadas à VM.

O objetivo deste estudo foi rever esses conceitos para o médico emergencista.

## SEDAÇÃO, ANALGESIA E BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

A dor e a ansiedade são comuns no paciente em VM<sup>10,11</sup>. Manipulações de enfermagem, a presença do tubo, posicionamento no leito, catéteres e pequenos procedimentos cirúrgicos são as principais razões. Os diversos efeitos indesejáveis associados à dor como a isquemia miocárdica, hipercoagulabilidade, aumento de catecolaminas circulantes, imunossupressão e outros, obriga o médico emergencista a tratar adequadamente esses sintomas<sup>12,13</sup>. Estudo retrospectivo demonstrou que pacientes em VM não recebiam sedação e analgesia adequadas no pronto socorro<sup>14</sup>. Várias escalas de avaliação da dor estão disponíveis<sup>15,16</sup>. A escala *Behavior Pain Scale* apresentada na tabela 1 pode ser utilizada para avaliar a dor em pacientes sedados em VM<sup>17</sup>.

Protocolos que incluem essas escalas na abordagem da analgesia dos pacientes em VM e intubação orotraqueal têm demonstrado menor tempo de necessidade de VM, redução de efeitos colaterais e menor tempo de internação<sup>19-21</sup>.

O primeiro objetivo deve ser fornecer ao paciente analgesia antes da sedação. Essa prática confere ao paciente conforto sem a necessidade de grandes quantidades de fármacos sedativos comple-

mentares<sup>22,23</sup>. Os opioides continuam sendo os de primeira escolha para os pacientes intubados<sup>24</sup>. Depois da analgesia, fármacos adequados podem ser administrados para produzir ansiólise e amnésia. Os benzodiazepínicos<sup>25-29</sup>, propofol<sup>30</sup> e a dexmedetomidina<sup>31,32</sup> são possibilidades. A tabela 2 mostra ao emergencista a utilização desses fármacos na VM.

Os bloqueadores neuromusculares podem ser necessários para intubação orotraqueal e para situações especiais durante um período da VM. Alguns utilizados são: vecurônio, rocurônio, succinilcolina, atracúrio, pancurônio e cisatracúrio<sup>33</sup>. Esses fármacos não devem ser usados indiscriminadamente por estarem implicados em aumento do tempo de recuperação e no desenvolvimento da polineuropatia do paciente crítico que está associada com maior tempo de internação, de VM e mortalidade. Portanto devem ser descontinuados assim que possível<sup>34,35</sup>.

## PRÍNCIPIOS DA CONFIGURAÇÃO DO VENTILADOR

Vários estudos descreveram lesões pulmonares induzidas pela VM<sup>36-38</sup>. Altas pressões nas vias aéreas, elevados volumes correntes, a abertura e fechamento cíclicos alveolares combinam-se em barotrauma, volotrauma e atelectotrauma produzindo o que se convencionou chamar de biotrauma que descreve a liberação de mediadores inflamatórios provocando a disfunção orgânica extrapulmonar. Além disso, a persistência de elevadas frações inspiradas de oxigênio também pode provocar quebra de moléculas de DNA, e peroxidação lipídica com morte celular. Acredita-se, portanto que pacientes ventilados com altos volumes e elevadas pressões nas vias aéreas podem desenvolver lesões induzidas pela ventilação, portanto, o emergencista deve iniciar a ventilação observando esses princípios em estratégias que seriam “protetoras”<sup>39</sup>.

Para entender as principais modalidades ventilatórias é preciso reconhecer as principais fases do ciclo respiratório mecânico<sup>40</sup>: disparo, inspiração, ciclagem.

A tabela 3 descreve as principais modalidades e suas características. A figura 1 mostra as duas possibilidades de disparo do ciclo ventilatório mecânico. O início pode ser comandado pelo ventilador de acordo com a frequência configurada estabelecendo um tempo para início de cada ciclo. Outra possibilidade é o início realizado pelo próprio paciente. Essa forma que deve ser configurada pelo emergencista será a pressão ou a fluxo. O médico deve procurar no aparelho a configuração para disparo: “sensibilidade” a pressão, ou a fluxo. Quanto à pressão geralmente configura-se -2 cmH<sub>2</sub>O, pois quanto mais negativa, maior o esforço que deve

Tabela 1 - A *Behavioral Pain Scale*<sup>18</sup>.

Expressão facial	Escore
Relaxada: 1	1
Parcialmente tensa: 2	2
Totalmente tensa: 3	3
Movimentos dos membros superiores	
Relaxado: 1	1
Parcialmente flexionado: 2	2
Totalmente flexionado: 3	3
Totalmente contraído: 4	4
Ventilação mecânica	
Tolerando movimentos: 1	1
Tossindo, mas tolerando durante a maior parte do tempo	2
“Brigando” contra ventilador:	3
Impossibilidade de controle de ventilador:	4

Tabela 2 – Fármacos para uso na sala de emergência em pacientes em ventilação mecânica.

Fármacos	Início de Ação	Duração	Posologia	Efeitos Adversos
Fentanil (analgésico, sedativo)	< 1 min	30-60 min	<i>Bolus</i> : 0,2-0,7 µg/kg <i>Infusão</i> : 50-500 µg/h	Miose, bradicardia, hipotensão, íleo, depressão respiratória, náuseas, outros.
Propofol (sedativo, hipnótico)	40 segundos	10 min	<i>Bolus</i> : 1- 3 mg/kg <i>Infusão</i> 0,3-3,0 mg/kg/h	Instabilidade hemodinâmica.
Midazolam (ansiolítico, amnésico, sedativo)	1-3 min	1 a 4 h	<i>Bolus</i> : 0,03-0,3 mg/kg <i>Infusão</i> : 0,1-0,6 mg/kg/h	Efeitos hemodinâmicos discretos, depressão respiratória, delírio.
Dexmedetomidina (sedativo, hipnótico, analgésico, ansiolítico)	Até 6 min	2 h	<i>Bolus</i> : 1 µg/kg em 10 a 20 min <i>Infusão</i> : 0,2 a 0,7 µg/kg/h	Bradicardia e hipotensão

Tabela 3 – Características das modalidades a volume e pressão.

Modo Ventilatório	Disparo	Fase inspiratória	Ciclagem	Vantagens	Desvantagens
VCV	Tempo ou paciente (pressão ou fluxo)	Fluxo, volume	Volume	Diminui o trabalho respiratório Garante volume corrente	Efeitos adversos hemodinâmicos potenciais (AUTO-PEEP), hiperventilação, pressão inspiratória excessiva
PCV	Tempo ou paciente (pressão ou fluxo)	Pressão	Tempo	Limita a pressão de pico inspiratória	Hipo ou hiperventilação, mudanças na resistência ou elastância das vias aéreas
SIMV/PSV	Tempo ou paciente (pressão ou fluxo)	Pressão Volume	Tempo Volume	Interfere menos com a função cardiovascular	Maior trabalho respiratório comparada com A/C Assincronias Modo ineficiente para desmame
PSV	Exclusivo - paciente (pressão ou fluxo)	Determinada pelo paciente mantida a pressão das vias aéreas constante pelo ventilador	Fluxo espontânea Decaimento a partir do PiFl Padrão 25%-30%	Aumenta o conforto e melhora a sincronização Previne a atrofia muscular e a fadiga por sobrecarga de trabalho	Necessita do pleno funcionamento do impulso neuromuscular para respiração

A/C = modos assisto-controlados; PSV = ventilação a pressão de suporte, PiFl = pico de fluxo inspiratório.

Emerg Med Clin N Am. 2012;30:421-49.

ser realizado pelo paciente para início do ciclo. Quanto ao fluxo, a configuração inicial, geralmente, pode ser colocada 2 cmH<sub>2</sub>O que representa uma variação provocada pelo paciente a partir de um fluxo de base.

A próxima variável configurada pelo operador é aquela que é controlada pelo ventilador durante a inspiração. Quando a modalidade é a volume, o ventilador controla o fluxo. Quando a modalidade é a pressão, o ventilador controla a pressão nas vias aéreas. Por fim, a última variável seria aquela que baseada na configuração realizada pelo operador a fase inspiratória se encerra e a fase expiratória do ciclo ventilatório se inicia. Isso pode ser conferido por volume (VCV), tempo (PCV) ou fluxo (pressão de suporte).

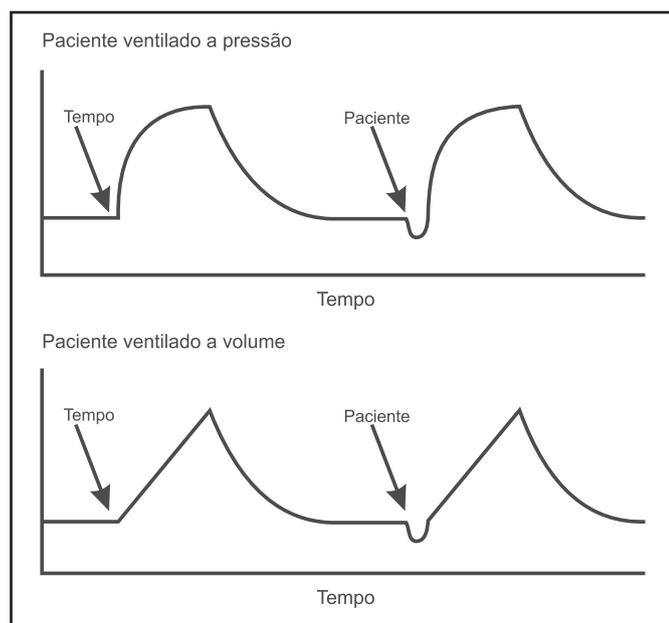


Figura 1 – Disparo pelo ventilador (tempo) e pelo paciente.

## CONFIGURANDO O VENTILADOR APÓS A INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL

As variáveis do ventilador serão configuradas de acordo com o quadro clínico. As variáveis escolhidas de acordo com a modalidade serão baseadas: no volume corrente, na pressão inspiratória, no fluxo inspiratório e na frequência respiratória.

A tabela 4 demonstra as várias possibilidades de configuração para o emergencista conforme a situação clínica do paciente após a intubação orotraqueal no pronto socorro. Os modos convencionais<sup>41,42</sup> usados para ventilação são: assisto-controlado, ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV)<sup>43</sup>, ventilação de pressão de suporte (PSV).

Na VCV o ciclo pode ser iniciado pelo paciente, ou por tempo, o que ocorrer primeiro. (Figura 1)

Na ventilação a SIMV/PS o disparo pode ser do paciente ou a tempo na fase assisto-controlada (janela de sincronização) e do paciente na fase espontânea (janela espontânea) sendo a ciclagem a tempo, a volume ou a fluxo (Figura 2).

A PSV<sup>45-47</sup> é uma ventilação espontânea onde uma pressão pré-configurada pelo emergencista é disponibilizada pelo ventilador a partir do disparo do ciclo provocado pelo paciente. O paciente que determina o volume corrente, a FR, o tempo inspiratório e o fluxo inspiratório. O aparelho mantém pressão nas vias aéreas contínuas (pressão de suporte) até que o fluxo inspiratório tenha um determinado “decaimento” que é configurado pelo operador, a partir desse momento inicia-se a expiração (ciclagem do aparelho) (Figura 3). O emergencista deve lembrar que o paciente deve ser capaz de iniciar a ventilação espontaneamente, uma sugestão para iniciar a pressão de suporte em pacientes obstrutivos seria aquela capaz de gerar um volume corrente 3 vezes o valor do espaço morto anatómico (2 mL/kg). Valores ideais seriam aqueles capazes de gerar um volume corrente de 300 a 600 mL e uma frequência respiratória de 15-25 ipm (em média pressões de 15 a 20 cmH<sub>2</sub>O). Outra medida prática proposta é a palpação do músculo

Tabela 4 – Configurações das diversas modalidades de ventilação mecânica não invasiva em diversas situações clínicas diferentes<sup>44</sup>.

Clinica	MOD	FR (ipm)	Vol mL/kg peso ideal	Fluxo L/min	FiO <sub>2</sub>	PEEP cmH <sub>2</sub> O	
Mecânica respiratória normal	Envenenamento	VCV, PCV SIMV PRVC ASV	10-15	8-10	60	100% Alvo <0,4	3-5
Quadros obstructivos	Asma	VCV PRVC ASV	100-110% do VM 8-10 100-110% do VM	4-8	≥60	100% Alvo 0,3-0,5	<80% do PEEP intrinseco
	DPOC	VCV PRVC ASV	10-12	6-8	≥60		
Hipoxemia aguda	Pneumonia SDRA	VCV	20-35	≤ 6	60	100	5-24 SDRA Net <sup>33</sup> relação com FiO <sub>2</sub>
	Edema pulmonar cardiogênico	VCV PCV PSV ASV	10-15 Espontâneo 100-110% do VM	8-10	60		5
Trauma de tórax	Trauma	VCV PCV	15-25	8-10	60-80	100 Alvo < 0,4	5-8
Fraqueza muscular	Doença neuromuscular	PRVC ASV	100-110% do VM				

MOD = modalidades ventilatórias; FR = frequência respiratória; PEEP = pressão expiratória ao final da expiração; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; SIMV = ventilação mecânica intermitente sincronizada; VM = ventilação minuto; VCV = volume assisto-controlado, PAC = pressão assisto-controlado; PRVC = ventilação a pressão com volume controlado; PSV = pressão de suporte; ASV = ventilação a suporte adaptativo.

Peso ideal = Homens = 50 +(0,91x [altura(cm) - 152,4]

Mulheres = 45,5 + (0,91x [altura(cm) - 152,4]

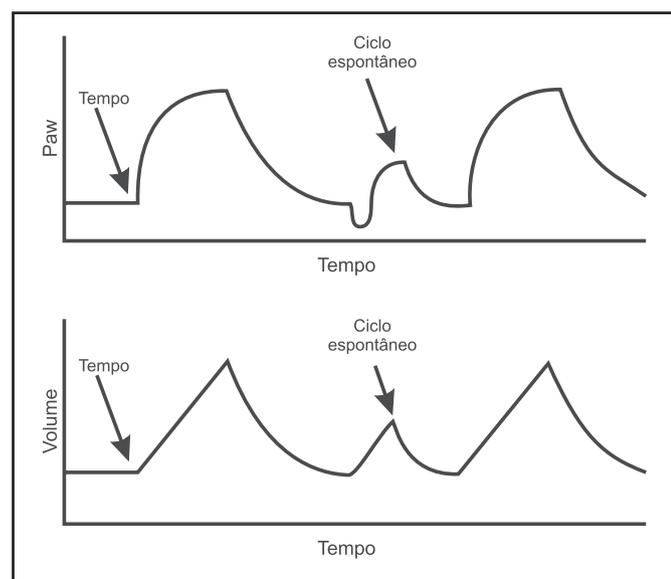


Figura 2 – Disparos a tempo e espontâneos.

Paw = pressão das vias aéreas.

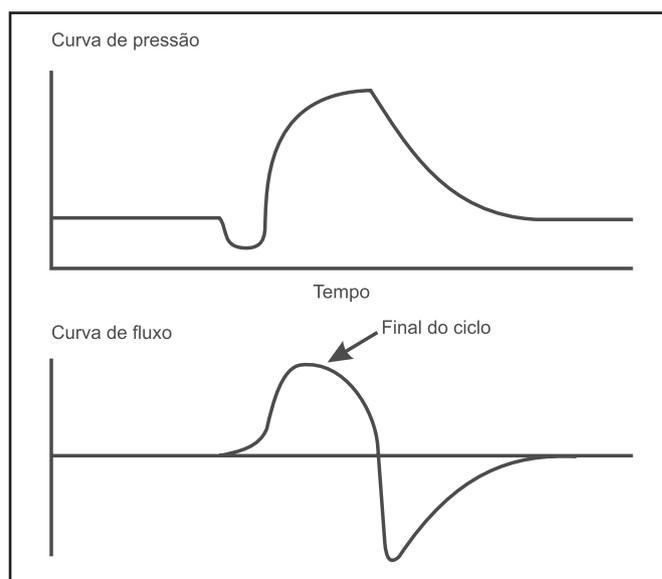


Figura 3 – Pressão de suporte. Curvas de fluxo e pressão nas vias aéreas.

esternocleidomastoídeo à beira do leito, diminuindo a pressão de suporte até sua atividade inspiratória se manifestar, depois se iniciariam pequenos ajustes para abolir ou tornar praticamente imperceptível sua atividade.

A PEEP deve ser configurada pelo emergencista ao nível conside-

rado fisiológico para o adulto (Figura 4).

A sua função seria manter os efeitos do recrutamento alveolar colaborando com a melhora da complacência, aumento da capacidade residual funcional e melhora das trocas gasosas. Acredita-se que a níveis fisiológicos diminuam-se os riscos de atelectasias e

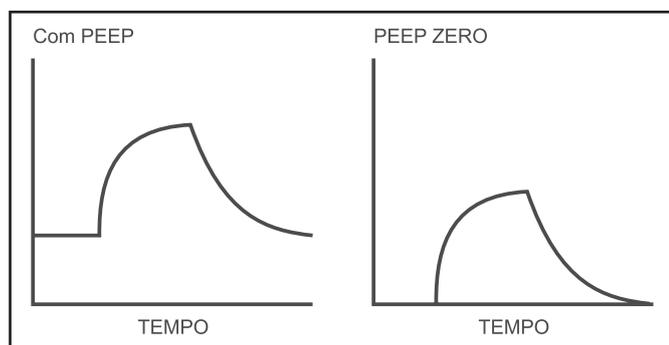


Figura 4 - Pressão nas vias no tempo demonstrando o efeito da PEEP.

pneumonias<sup>48</sup>. Uma forma prática na sala de emergência de configurar a PEEP é a proposta pelo ensaio clínico: *ARDS network Trial* que relaciona a PEEP-FiO<sub>2</sub> através de tabelas que objetiva valores de oxigenação adequados com os menores níveis de FiO<sub>2</sub> possíveis (Tabela 5). Os emergencistas devem levar em consideração a condição clínica do paciente (parâmetros hemodinâmicos) para essas práticas que podem demandar níveis elevados da PEEP (5-24 cmH<sub>2</sub>O)<sup>49-53</sup>. Porém não há estudos específicos para pacientes em VM na sala de emergência e o uso da PEEP.

### COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA

As complicações da VM podem se relacionar com efeitos diretos do ventilador, do tubo endotraqueal, toxicidade ao oxigênio assim como complicações sistêmicas<sup>54-56</sup>.

Alguns alarmes do equipamento devem ser configurados pelo médico da emergência. Outros considerados de alta prioridade vão alertar diante de um grande “perigo”, como o de desconexão e baixas pressões de gases medicinais. Outros alarmes como pico de pressão, FR, PEEP, tempo de apneia, volume minuto devem ser configurados pelo médico que deve acompanhar com atenção os alertas sonoros e visuais.

O barotrauma (pneumotórax, pneumomediastino, pneumopericárdio) pode ocorrer quando a pressão transalveolar aumenta e rompe a integridade da parede alveolar. Um estudo envolvendo 12.010 pacientes mostrou até 9,1% de barotrauma devido à VM<sup>57</sup>. A incidência na literatura varia de 0% a 49% e relaciona-se com pressões de platô > 35 cmH<sub>2</sub>O<sup>58</sup>. O volotrauma é provocado por lesões associadas à hiperdistensão alveolar. O atelectotrauma

Tabela 5 – Relação entre a pressão expiratória ao final da expiração e a FiO<sub>2</sub>.

PEEP	Baixo							
FiO <sub>2</sub>	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
PEEP	5	5-8	8-10	10	10-14	14	18	18-24
PEEP	alto							
FiO <sub>2</sub>	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
PEEP	5-10	10-18	18-20	20	20	20-22	22	24

está associado à abertura e fechamento cíclicos dos alvéolos. O controle de volume corrente, pressão de platô e PEEP devem ser controlados de acordo com as condições clínicas e da mecânica respiratória específica. A toxicidade de oxigênio é explicada pela produção de radicais livres que pode variar de traqueobronquite até lesão alveolar difusa. A sugestão é manter níveis de fração de oxigênio inferiores a 50%-60%. As complicações do tubo endotraqueal incluem edema de pregas vocais e das vias aéreas superiores, ulceração mucosa, granulomas das vias aéreas, estenose traqueal, fistula traqueoesofágica e paralisia das pregas vocais. Uma das associações mais importantes da VM é a pneumonia associada à ventilação mecânica.

O médico da emergência pode encontrar um paciente que iniciou a VM e tenha na sua evolução um desconforto respiratório ou uma instabilidade hemodinâmica. A figura 5 sugere as condutas sequenciais diante de tais complicações.

O primeiro passo é desconectar o paciente do ventilador e realizar a ventilação manual com FiO<sub>2</sub> = 100%. Essa estratégia remove as influências potenciais do ventilador. Caso com essa simples manobra o paciente apresentar-se mais confortável, o médico deve tentar modificar os parâmetros de ventilação que vinha sendo utilizada. Caso o paciente permaneça com sinais de desconforto respiratório ou instabilidade hemodinâmica o médico deve considerar: pneumotórax hipertensivo, deslocamento, ou obstrução do tubo endotraqueal, PEEP oculto, falha na oferta de oxigênio ou arritmias. Um estudo<sup>59</sup> sugere um mnemônico em inglês para as principais intercorrências inesperadas associadas ao paciente

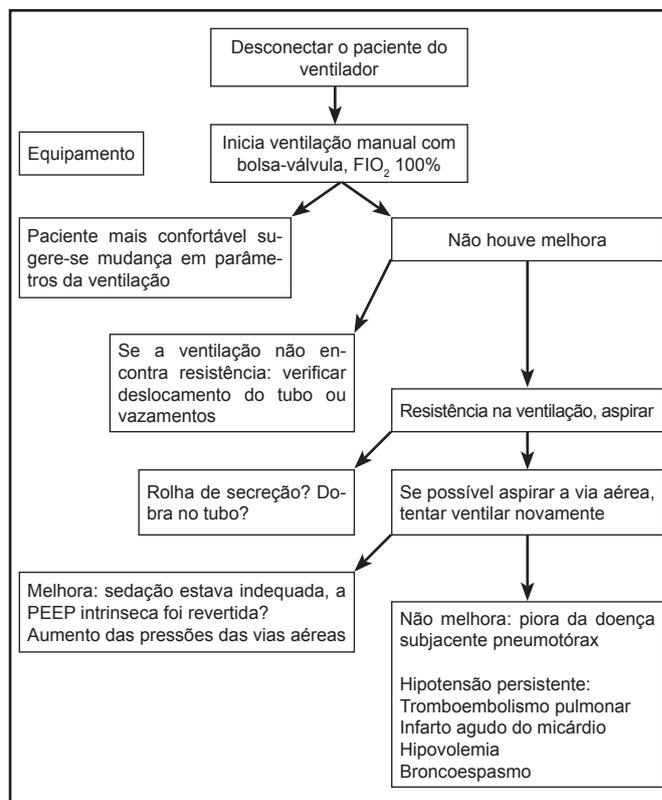


Figura 5 – Algoritmo de condutas frente a diferentes situações clínicas na ventilação mecânica.

Modificada<sup>59</sup>

em VM, “DOPE”: Deslocamento e obstrução do tubo endotraqueal, pneumotórax e falha no equipamento.

## CONCLUSÃO

O manuseio da VMI depende das diferentes situações clínicas que se apresentam na sala de emergência. A estratégia da configuração inicial e as alterações posteriores baseada nas complicações inerentes da ventilação e do próprio paciente devem ser dominadas pelo médico emergencista.

## REFERÊNCIAS

- Tilluckdharry L, Tickoo S, Amoateng-Adjepong Y, et al. Outcomes of critically ill patients. *Am J Emerg Med.* 2005;23(3):336-9.
- Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A, et al. Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2007;35(6):1477-83.
- Herring A, Wilper A, Himmelstein D, et al. Increasing length of stay among adult visits to U.S. emergency departments, 2001-2005. *Acad Emerg Med.* 2009;16(7):609-16.
- Cline SD, Schertz RA, Feucht EC. Expedited admission of patients decreases duration of mechanical ventilation and shortens ICU stay. *Am J Emerg Med.* 2009;27(7):843-6.
- Rose L, Gray S, Burns K, et al. Emergency department length of stay for patients requiring mechanical ventilation: a prospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20:30.
- Nee PA, Al-Jubouri MA, Gray AJ, et al. Critical care in the emergency department: acute respiratory failure. *Emerg Med J.* 2011;28(2):94-7.
- Wood S, Winters ME. Care of the intubated emergency department patient. *J Emerg Med.* 2011;40(4):419-27.
- Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2541-6.
- Winters ME, McCurdy MT, Zilberstein J. Monitoring the critically ill emergency department patient. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26(3):741-57.
- Puntillo KA. Pain experiences of intensive care unit patients. *Heart Lung.* 1990;19(5 Pt 1):526-33.
- Turner JS, Briggs SJ, Springhorn HE, et al. Patients' recollection of intensive care unit experience. *Crit Care Med.* 1990;18(9):966-8.
- Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness. *Crit Care Clin.* 1999;15(5):17-33.
- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30(1):119-41.
- Bonomo JB, Butler AS, Lindsell CJ, et al. Inadequate provision of postintubation anxiolysis and analgesia in the ED. *Am J Emerg Med.* 2008;26(4):469-72.
- Patanwala AE, Thomas MC, Casanova TJ, et al. Pharmacist's role in procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(15):1336-42.
- Skrobik Y. Pain may be inevitable; inadequate management is not. *Crit Care* 2008;12:142.
- Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the sedation-agitation scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1325-9.
- Young J, Siffleet J, Nikolett S, et al. Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intens Crit Care Nurs.* 2006;22(1):32-9.
- Sessler CN, Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest* 2008;133(2):552-65.
- Botha JA, Mudholkar P. The effect of a sedation scale on ventilation hours, sedative, analgesic and inotropic use in an intensive care unit. *Crit Care Resusc.* 2004;6(4):253-7.
- Costa J, Cabré L, Molina R, et al. Cost of ICU sedation: comparison of empirical and controlled sedation methods. *Clin Intensive Care.* 1994;5(5 Suppl):17-21.
- Richman PS, Baram D, Varela M, et al. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1395-401.
- Breen D, Karabinis A, Malbrain M, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care.* 2005;9(3):R200-10.
- Fraser GL, Riker RR. Sedation and analgesia in the critically ill adult. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20(2):119-23.
- Oldenhof H, de Jong M, Steenhoek A, et al. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? *Clin Pharmacol Ther.* 1988;43(3):263-9.
- Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet.* 1995;346(8968):145-7.
- Boulieu R, Lehmann B, Salord F, et al. Pharmacokinetics of midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in intensive care patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1998;23(2):255-8.
- Malacrida R, Fritz ME, Suter PM, et al. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit Care Med.* 1992;20(8):1123-6.
- Yaucher NE, Fish JT, Smith HW, et al. Propylene glycol-associated renal toxicity from lorazepam infusion. *Pharmacotherapy.* 2003;23(9):1094-9.
- Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1326-32.
- Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009;301(5):489-99.
- Xue FS, Liao X, Yuan YJ. Medications for sedation in patients with prolonged mechanical ventilation. *JAMA.* 2012;307(24):2587-8.
- Hraich S, Forel JM, Papazian L. The role of neuromuscular blockers in ARDS: benefits and risks. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(5):495-502.
- Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, et al. Clinical review: critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care.* 2008;12(6):238.
- Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med.* 2002;30(1):142-56.
- Gattinoni L, Protti A, Caironi P, et al. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med.* 2010;38(10 Suppl):S539-48.
- Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003;289(16):2104-12.
- De Proust N, Dreyfuss D. How to prevent ventilator-induced lung injury? *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(9):1054-66.
- Schultz MJ. Lung-protective mechanical ventilation with lower tidal volumes in patients not suffering from acute lung injury: a review of clinical studies. *Med Sci Monit.* 2008;14(2):RA22-6.
- Marik PE. Handbook of evidence-based critical care. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer; 2010.

41. James MM, Beilman GJ. Mechanical Ventilation. *Surg Clin North Am.* 2012;92(6):1463-74.
42. 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.
43. Cinnella G, Conti G, Lofaso F, et al. Effects of assisted ventilation on the work of breathing: Volume-controlled versus pressure controlled ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):1025-33.
44. Pilbeam SP, Cairo JM. Mechanical ventilation: physiologic and clinical applications. 4th edition. St Louis (MO): Mosby Elsevier; 2006.
45. Muñoz J, Guerrero JE, Escalante JL, et al. Pressure-controlled ventilation versus controlled mechanical ventilation with decelerating inspiratory flow. *Crit Care Med.* 1993;21(8):1143-8. .
46. Marini JJ, Smith TC, Lamb VJ. External work output and force generation during synchronized intermittent mandatory ventilation. Effect of machine assistance on breathing effort. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(5):1169-79.
47. Brochard L, Pluskwa F, Lemaire F. Improved efficacy of spontaneous breathing with inspiratory pressure support. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(2):411-5.
48. MacIntyre N. Pressure support ventilation. *Resp Care.* 1986;31:189-90.
49. Boysen PG, McGough E. Pressure control and pressure support ventilation. Flow patterns, inspiratory time and gas distribution. *Resp Care.* 1988;33:126-34.
50. Manzano F, Fernandez-Mondejar E, Colmenero M, et al. Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2225-31.
51. Rubenfeld GD. How much PEEP in acute lung injury. *JAMA.* 2010;303(9):883-4.
52. 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.
53. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(1):e14623.
54. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):646-55.
55. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):637-45.
56. Gebreab F, Saleh A. Introduction to mechanical ventilation. In: Raouf S, (editor). *Manual of critical care.* New York: McGraw-Hill; 2009. p. 150-65.
57. Celik B, Sahin E, Nadir A, et al. Iatrogenic pneumothorax: etiology, incidence and risky factors. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57(5):286-90.
58. Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002;28(4):406-13.
59. Archambault PM, St-Onge M. Invasive and noninvasive ventilation in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2012;30(2):421-49.

# Adesão ao tratamento anti-hipertensivo: conceitos, aferição e estratégias inovadoras de abordagem\*

## *Compliance to treatment for hypertension: concepts, measurement, and innovative approach strategies*

Marcos Vinícius Ribeiro dos Santos<sup>1</sup>, Dinaldo Cavalcanti de Oliveira<sup>2</sup>, Luana Borges Arraes<sup>3</sup>, Danielle A.G. C. Oliveira<sup>4</sup>, Luzidalva Medeiros<sup>2</sup>, Magdala de Araújo Novaes<sup>5</sup>

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

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A prevalência da hipertensão arterial sistêmica (HAS) é crescente no mundo e é o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares e renais. Apesar de existirem tratamentos eficazes, as taxas de descontrole da doença oscilam de 35% a 80%. A baixa adesão ao tratamento está presente em 50% dos casos de pacientes hipertensos descompensados. O objetivo deste estudo foi descrever os principais aspectos relacionados à adesão ao tratamento da HAS.

**CONTEÚDO:** Foram pesquisados artigos nas bases de dados Pubmed/Medline, LILACS, Scielo, Cochrane Embase e CINAHL, no período 2005 a 2010, em que foi proposto o uso de índices de adesão na prática clínica como elementos diferenciais em relação à hipertensão resistente e à inércia terapêutica. Foram descritos os principais métodos de mensuração da adesão com suas vantagens e desvantagens, as quais determinam a dificuldade em obter padrões uniformes de comparação entre os estudos. Discutiram-se os conceitos de adesão inicial e persistente, assim como os principais fatores intervenientes relacionados ao paciente, aos profissionais de saúde, à terapia e à estrutura dos sistemas de saúde. Finalmente, descreveram-se os resultados do emprego

de estratégias promissoras mais recentemente utilizadas como a combinação de doses fixas de medicamentos, o auxílio de farmacêuticos, a automensuração domiciliar da pressão, a monitorização eletrônica de doses e os sistemas de suporte, monitoramento e apoio à decisão.

**CONCLUSÃO:** A adesão ao tratamento é a chave para a redução das altas taxas de complicações cardiovasculares relacionadas à hipertensão.

**Descritores:** Adesão à medicação, Atenção Primária à Saúde, Hipertensão, Teleconsulta, Telessaúde, Tratamento.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The prevalence of systemic hypertension (SH) is increasing worldwide and is the main risk factor for cardiovascular and renal diseases. Though effective treatments exist, the rates of uncontrolled disease vary between 35% and 80%. The low compliance to treatment is present in 50% of decompensated hypertensive patients. The objective of this study was to describe main aspects of SH treatment compliance.

**CONTENTS:** We have searched for the articles published between 2005 and 2010 in the following databases: PUBMED/Medline, LILACS, Scielo, EMBASE, Cochrane Library and CINAHL. We have proposed the use of rates of compliance in clinical practice as differential elements for resistant hypertension and therapeutic inertia. The main compliance measurement methods were described, with advantages and disadvantages, determining the difficulty in obtaining uniform standards of comparison among studies. The concepts of early and persistent compliance were discussed, as well as the main intervening factors related to patients, health professionals, therapy and the structure of health systems. Finally, the results of the use of most recent promising strategies were described, such as a fixed dose drug combination, help of pharmacists, home self-measurement of blood pressure, electronic dosages monitoring, and support systems, monitoring and support of decision making.

**CONCLUSION:** Compliance to treatment is the key action to reduce the high rates of cardiovascular complications related to hypertension.

**Keywords:** Compliance to therapy, Hypertension, Primary health care, Remote consultation, Telemedicine, Treatment.

1. Pesquisador do Núcleo de Telessaúde (NUTES); Nefrologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife, PE, Brasil.

2. Professor do Departamento de Medicina Clínica, Médico do Hospital das Clínicas Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife, PE, Brasil.

3. Graduanda de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife, PE, Brasil.

4. Enfermeira de Pesquisa Clínica. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife, PE, Brasil.

5. Professora do Departamento de Medicina Clínica, Disciplina de Informática em Saúde e Coordenadora do Núcleo de Telessaúde (NUTES) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife, PE, Brasil.

Apresentado em 06 de fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 28 de maio de 2012.

Endereço para correspondência:

Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira  
Rua Padre Landim, 302/403 – Madalena  
40710-570 Recife, PE.  
E-mail: dinaldo@cardiol.br

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença de prevalência crescente no mundo, fator de risco importante no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, conseqüentemente representa um importante problema de saúde pública mundial. Apesar de existirem tratamentos eficazes, vários estudos epidemiológicos têm mostrado que o controle da pressão arterial (PA) é insuficiente<sup>1,2</sup>.

A hipertensão é a principal causa de consulta na atenção primária bem como em todos os níveis de atenção à saúde. Nos Estados Unidos, 34% da população hipertensa têm sua PA não controlada, como também no Canadá 51%, Espanha 77% e na Inglaterra 62%<sup>3</sup>. Uma das principais causas apontadas para o fracasso no tratamento é a baixa adesão, identificada em aproximadamente 50% dos hipertensos sem controle<sup>4,5</sup>. Cerca 40% a 60% dos pacientes não fazem uso da medicação prescrita<sup>6,7</sup> e as proporções são consideravelmente maiores, quando a falta de adesão relaciona-se a itens como: estilo de vida, ressaltando-se dieta, sedentarismo, tabagismo, etilismo entre outros<sup>7</sup>.

Evidências recentes de ensaios clínicos revelam que o controle efetivo da PA pode ser alcançado, na maioria dos pacientes, caso haja adesão ao tratamento, mudanças comportamentais e, essencialmente, a persistência no tratamento em longo prazo<sup>5,6</sup>. No problema da adesão, vários aspectos precisam ser considerados. O primeiro é a escassez de índices sobre esse ponto importante do tratamento em todo o mundo. O segundo aspecto consiste na forma de obter medidas de adesão de forma comparável entre os estudos existentes. O terceiro ponto seria o conceito de adesão inicial e adesão persistente. Por último, deve-se considerar que iniciativas podem ser tomadas para melhorar a efetividade do tratamento anti-hipertensivo.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre o tema adesão ao tratamento anti-hipertensivo com enfoque na atenção primária. As bases pesquisadas foram a Pubmed/Medline, LILACS, Scielo, Cochrane Embase e CINAHL. A pesquisa foi realizada entre os meses de junho e novembro de 2011. A estratégia de pesquisa consistiu da utilização dos descritores de saúde relacionados ao tema para explorar os seus três aspectos: medicamentoso, relacionado à atividade física e à dieta. Os descritores foram: aderência a fármacos anti-hipertensivos, aderência à dieta para tratamento da hipertensão e aderência a recomendação de atividade física para o paciente hipertenso. Por fim, foi pesquisada a interface do tratamento anti-hipertensivo com as tecnologias de informação e comunicação (TIC), em especial a telessaúde e telemedicina na atenção primária.

De acordo com os descritores foram selecionados 150 resumos, em seguida adquiridos e lidos. Desses foram selecionados, de acordo com avaliação concordante dos autores 53 resumos e seus artigos originais completos representaram a base científica deste artigo de atualização clínica.

O objetivo deste estudo foi fazer uma síntese dos principais aspectos da adesão ao tratamento anti-hipertensivo, propor a utilização de índices de adesão para mais bem discriminar a baixa adesão da hipertensão resistente e da inércia terapêutica como contribuintes para o seu baixo controle clínico. Além

disso, descreve os modelos teóricos que agrupam as medidas para aumentar a adesão mais bem sucedidas. E, por fim, colocam em evidência as aplicações de tecnologia da informação que podem ser agregadas como promissoras ferramentas de apoio para aumentar a adesão ao tratamento.

## EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Atualmente, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) atingem proporções pandêmicas e são as maiores causas de morbidade e mortalidade no mundo desenvolvido e em desenvolvimento, excetuando-se as causas violentas. Entre essas doenças são incluídas a doença renal crônica (DRC), a HAS, a diabetes *mellitus* (DM) e o acidente vascular encefálico (AVE)<sup>8</sup>.

Nos Estados Unidos da América, em 2009, estimou-se que um em cada três americanos fosse hipertenso e foram gastos \$ 73.4 bilhões direta e indiretamente relacionados a essa doença<sup>9</sup>. No Brasil, a prevalência de hipertensão varia de 14% a 47,9% de acordo com diferentes critérios de seleção de amostra utilizados por diferentes estudos<sup>10,11</sup>.

A redução nas taxas de morbimortalidade relacionadas à HAS depende do efetivo controle dos níveis pressóricos que pode, potencialmente, ser obtidas através de manuseio terapêutico adequado, mudanças no estilo de vida e adesão ao tratamento<sup>9,10</sup>. Entretanto, um grande estudo em 1990 mostrou baixas taxas de controle pressórico na Europa e, um pouco melhores, nos Estados Unidos (EUA) e Canadá. Os índices foram os seguintes: Inglaterra (25%), Suécia (26%), Alemanha (26%), Espanha (27%) e Itália (32%); Canadá (36%) e EUA (53%)<sup>12</sup>. Na década atual, observaram-se estudos que sinalizam os mesmos achados da década anterior, como por exemplo, um estudo realizado por pesquisadores espanhóis em que de 67% dos pacientes diabéticos eram hipertensos, dos quais apenas 13,6 tinham níveis pressóricos controlados. Esses pacientes tiveram um tratamento subótimo com apenas um anti-hipertensivo. Inclusive, esse é outro fator implicado no baixo índice de sucesso no controle da hipertensão na atenção primária em diversas partes do mundo<sup>13</sup>.

Nos últimos 30 anos têm sido demonstrados que a redução da PA reduz a incidência de AVE e torna lenta a progressão da doença cardíaca e renal<sup>14</sup>. Entretanto, mesmo diante desse quadro, é muito difícil encontrar valores de pressão menores que 140 x 90 mmHg na população sob tratamento médico. Estudo espanhol constatou que somente 16% dos pacientes que participaram do grupo de pesquisa atingiram essa meta<sup>15</sup>. Em outro estudo na Espanha, verificou-se que menos de 50% dos pacientes dislipidêmicos de atenção primária têm controle adequado da PA<sup>16</sup>. No Brasil, as taxas de controle variam de 25% a 37,5%<sup>10</sup>.

Os achados de baixos índices de controle da hipertensão (em média abaixo de 50%) apontam, na realidade, para um problema crítico na abordagem do tratamento anti-hipertensivo que é a baixa adesão ao tratamento. Esta é relatada na literatura desde Hipócrates que frisava a necessidade de observar cuidadosamente o cumprimento do que estava prescrito<sup>6</sup>.

## ADESÃO AO TRATAMENTO: CONCEITOS FUNDAMENTAIS

### Adesão à terapêutica inicial

A adesão do paciente ao tratamento de uma doença significa seguir o tratamento exatamente da forma que foi proposto pelos profissionais de saúde. Os fatores que influenciam na adesão são a clareza das recomendações, a exequibilidade, o desejo e a capacidade do paciente de cumprir as recomendações propostas<sup>17</sup>. Estudos demonstraram que pacientes hipertensos aderentes ao tratamento têm melhor evolução clínica e controle mais efetivo dos níveis pressóricos quando comparados com os não aderentes<sup>17</sup>.

### Adesão terapêutica persistente

A persistência é observada conforme a duração da adesão, num determinado período de tempo. É interessante ressaltar, nos estudos de adesão e persistência, a relevância de parâmetros dinâmicos referentes ao caráter de instabilidade em longo prazo, devido à alta variabilidade demonstrada frequentemente pelos pacientes, os quais apresentam maior adesão, próximo ao período da consulta clínica marcada, mostrando um declínio após esse momento<sup>17-27</sup>.

Como diferenciar baixa adesão de outras causas de insucesso terapêutico:

O primeiro cuidado, na detecção de causas de insucesso terapêutico na HAS, é o uso mais sistemático de índices diretos de medida da adesão terapêutica como forma de nortear a prática e apontar possíveis falhas que possam ser abordadas para facilitar a consecução de metas mais desejáveis de controle da PA<sup>5,6,18</sup>.

Além dos índices de medida direta da adesão, deve-se considerar a necessidade de conhecer e empregar índices indiretos de adesão como, por exemplo, a taxa de posse de medicação. A taxa de posse do fármaco é calculada pela razão entre o número de dias supridos de medicação pelo período de tempo específico<sup>17</sup>. Empregá-la significa ter registros adequados da sua dispensação e a possibilidade de acessá-los em cada visita.

A hipertensão resistente é um importante ponto crítico, cujo diagnóstico deve suscitar todo o cuidado. Fechar esse diagnóstico pode significar aumentar a complexidade do tratamento e custos de forma pouco eficiente. A possibilidade de não adesão terapêutica sempre deve ser considerada diante dessa suspeita<sup>18</sup>.

A inércia terapêutica é outro fator interveniente, cuja avaliação e importância têm merecido destaque na literatura nos últimos anos. Habitualmente, é definida como a falha dos profissionais em iniciar ou aumentar medicações quando indicado<sup>19,20</sup>. Sem dúvida, é um importante elemento a considerar como determinante de tolerância a resultados insatisfatórios na atenção primária. Pode ser obtido pelo quociente entre o número de hipertensos que não tiveram seu tratamento alterado em cada visita dividido pelo total de hipertensos descompensados, multiplicado por 100. Para tornar factível na prática essa medida de eficiência, é necessária que se disponha de registros eletrônicos de saúde<sup>20</sup>.

É difícil detectar a falta de adesão e, mais ainda, quantificá-la. Os estudos muitas vezes não são comparáveis, por abordarem diferentes perfis de indivíduos e por utilizarem diferentes métodos para identificar a adesão<sup>6</sup>.

## MÉTODOS DE MEDIDA DA ADESÃO

Avaliar a adesão não é uma tarefa fácil em função da complexidade dos aspectos envolvidos e da inexistência de metodologia padronizada ideal. A imprecisão dos métodos é apontada como um elemento complicador para a comparabilidade de dados de diferentes estudos<sup>21-25</sup>.

A seguir são descritos os métodos empregados para avaliar a adesão ao tratamento, considerando aspectos relativos à medicação, à atividade física e aos hábitos alimentares.

Apesar dos conceitos até aqui expostos e a maioria dos que serão apresentados nas seções seguintes levarem em conta fundamentalmente a adesão medicamentosa, destaca-se a importância da adesão às medidas não farmacológicas na obtenção de resultados clínicos mais satisfatórios conforme um amplo corpo de evidências demonstra o seu papel no tratamento da hipertensão<sup>29</sup>.

### Métodos de medida da adesão medicamentosa

#### Métodos diretos

Os métodos diretos compreendem a mensuração sérica do nível do fármaco e são de alto custo e não disponíveis universalmente. Eles são de difícil acesso e restritos aos ambientes de pesquisa, porém sua maior vantagem é a precisão<sup>23</sup>.

#### Métodos indiretos

Os métodos indiretos são passíveis de algumas críticas; entretanto, são simples, de baixo custo e, quando utilizados de forma padronizada, podem produzir informações valiosas sobre o grau de adesão ao tratamento e, portanto, são úteis para prática clínica<sup>23</sup>.

Os principais métodos indiretos são:

**Autorrelato:** nessa categoria, destacam-se os questionários de Haynes e Sacket e o de Morisky-Green de 4 itens. O método de Haynes é baseado em uma pergunta dirigida ao paciente, cuja resposta afirmativa o classifica como não aderente<sup>24</sup>. O método de Morisky-Green aborda a situação através de um questionário com quatro questões, cuja resposta afirmativa a qualquer uma dessas perguntas classifica o indivíduo como não aderente<sup>24</sup>.

Mais recentemente, foi desenvolvida, a partir dessa escala de quatro itens, uma escala de oito itens para identificar aspectos que sejam contribuintes ou não para a adesão. A escala de oito itens tem maior confiabilidade e possui uma classificação tricotômica para facilitar o uso prático: um *Morisky Medication Adherence Score* (MMAS) acima de 8- alta adesão, um MMAS escore de 6-8, média adesão e um MMAS escore < 6, baixa adesão<sup>25</sup>. Atribuiu-se alta confiabilidade e validade a muitas destas ferramentas de autorrelato<sup>18</sup>.

**Mensuração eletrônica:** o método de dispensação eletrônica, também chamado de *pillbox* (Sistema de Monitoramento de Eventos de Medicação-MEMS, Corporação Aardex, Genebra, Suíça)<sup>R</sup>, é composto por uma caixa de medicamentos equipada com um microchip na tampa, registra a data e a hora de cada abertura do frasco do medicamento. Cada abertura é considerada como sendo uma ingestão de dose única. Posteriormente,

os dados são transferidos a um computador usando o aplicativo (*software*) indicado<sup>26</sup>. Esse sistema tem sido considerado o padrão-ouro para a validação de outros sistemas<sup>17</sup>. Uma ressalva deve ser considerada: a possibilidade de abertura do frasco sem a tomada da medicação.

Contagem de pílulas: trata-se de um método bastante objetivo, porém dependente de elementos auxiliares como a data de registro do recebimento da medicação na prescrição ou da memória do paciente quando a data não está disponível<sup>18</sup>. O compartilhamento de medicações entre pacientes e a necessidade de contar-se o número de pílulas tem sido apontados como aspectos desfavoráveis deste método<sup>18</sup>.

Dispensação na farmácia: os registros de dispensação de farmácia têm boa correlação com a mensuração eletrônica de doses, assim como com a contagem de pílulas e têm sido usados em vários estudos<sup>18</sup>. Em alguns cenários, onde a dispensação de medicação seja centralizada em um único ponto, pode ser de grande valor auxiliar para comparação com outros parâmetros indiretos de adesão.

### Métodos de medida da adesão à atividade física

De modo geral, as abordagens à adesão ao tratamento anti-hipertensivo trazem pouca ênfase ao instrumento de verificação de adesão às recomendações dietéticas e à prática de atividade física<sup>3</sup>. O corpo de evidências sobre a importância de utilizar esses instrumentos provém de estudos prévios de outra ordem de análise, nos quais a relação da hipertensão com a atividade física fora avaliada, inclusive em trabalhos brasileiros<sup>30-33</sup>.

O *International Physical Activity (IPAQ)* para a mensuração da atividade física é o instrumento que tem sido mais largamente utilizado. O questionário compreende quatro formas de apresentação, sendo duas na forma longa e duas na forma curta para aplicação por telefone e autoaplicação. A proposta dos questionários é prover um instrumento comum que permita a coleta de dados internacionalmente comparável<sup>30</sup>.

Nesses questionários todas as atividades são computadas em relação ao gasto energético que encerram e a soma é totalizada para que se obtenha o gasto energético total. De acordo com o tempo despendido e o tipo de atividade, estabelece-se o cálculo do gasto energético total que é múltiplo do gasto energético basal para uma pessoa de 60 kg, multiplicado pelo tempo e frequência da atividade - o equivalente metabólico de tarefas (MET) que permite a classificação das atividades em leve até 600 MET, moderada acima disso até 1500 MET e vigorosa acima de 1500 MET<sup>30</sup>.

### Método de medida da adesão alimentar

Para a avaliação da adesão alimentar, os instrumentos disponíveis na literatura são o recordatório alimentar de 24h e o questionário alimentar. O questionário alimentar é o mais utilizado e visa capturar a probabilidade de consumo da maioria dos alimentos em período de tempo anterior, geralmente o ano anterior<sup>34-38</sup>.

Na área de nutrição, em particular no Brasil, são escassos esses levantamentos. O trabalho pioneiro foi realizado em São Paulo em 2003 por Fisberg e col. A ideia básica desse trabalho foi selecionar os alimentos responsáveis por 90% do consumo para o grupo estudado<sup>34-38</sup>.

## FATORES QUE INFLUENCIAM NA ADESÃO AO TRATAMENTO

Diversos fatores influenciam a adesão e podem ser relacionados ao paciente, à interação médico-paciente, ao médico, a outros profissionais envolvidos nos cuidados, à organização dos serviços de saúde e à própria terapia<sup>39</sup>.

Os profissionais que atendem pacientes hipertensos devem saber que a natureza assintomática da doença tende a não estimular a lembrança do uso do fármaco. No entanto, o esclarecimento sobre a doença e a sua história natural é um elemento chave para persuadir o paciente a usar corretamente sua medicação e a visitar seu médico periodicamente<sup>39</sup>.

Em relação ao paciente, pesam a condição socioeconômica e cultural, o acesso aos serviços de saúde, a frequência às consultas e o grau de conhecimento a respeito da doença. Cabe salientar também que, muitas vezes, as crenças comportamentais, os costumes sobre as práticas de saúde, os valores e as percepções do paciente em relação à doença e ao tratamento são diferentes daqueles pensados pelos profissionais da saúde, já que são dois grupos socio-culturais, linguísticos e psicológicos distintos<sup>40</sup>.

Com respeito à relação médico-paciente sobrevivem elementos de empatia, motivação e aspectos operacionais como carga de trabalho e remuneração que interagem de forma muito específica em cada cenário<sup>39-41</sup>.

Sobre o médico, recai ainda o grau de conhecimento sobre a doença e a obediência às diretrizes clínicas preconizadas pelas sociedades especializadas no assunto. Com efeito, o atendimento médico na atenção primária no cenário da maioria dos países não desenvolvidos e, em alguns aspectos, também nos países desenvolvidos, é realizado por não especialistas, o volume de atendimento é grande, existe alta rotatividade de profissionais, as distâncias para os centros de referência são enormes, em muitos casos, e a disponibilidade de referência em tempo hábil é escassa. Esses obstáculos podem funcionar como favorecedores de uma tolerância maior a resultados insatisfatórios<sup>39-41</sup>.

Sobre a terapia em si, influenciam a possibilidade de aquisição da medicação na rede pública, o seu preço, a comodidade posológica, a efetividade e a ocorrência de efeitos adversos<sup>5,17,26,27,40,42-44</sup>.

Em relação à comodidade posológica, a estratégia de simplificação de doses tem se destacado e também será comentada entre as novas estratégias em busca de melhores resultados clínicos<sup>42,45</sup>.

Outro aspecto a abordar, no que tange à adesão ao tratamento, é a assiduidade à consulta. Existe, inclusive, o aumento da adesão próximo ao período das consultas médicas, mostrando o efeito benéfico desse ato no processo de tratamento<sup>39,41</sup>.

## ESTRATÉGIAS PARA AUMENTAR A ADESÃO AO TRATAMENTO

Existem quatro grupos de estratégias utilizadas para aumentar a adesão ao tratamento da HAS, a saber: estratégias educacionais sobre o paciente (ensino didático clássico), sobre o profissional de saúde (tutoriais), estratégias comportamentais sobre o paciente (motivação, suporte, pacotes de fármacos, simplificação de doses) e as combinadas no paciente que consideram aspectos educacionais e comportamentais associados<sup>46</sup>.

As modalidades educacionais podem aumentar o grau de conhecimento sobre a doença e a satisfação com o tratamento. Os estudos que avaliam a educação do provedor de saúde e o suporte social têm demonstrado grande efetividade para essas abordagens notadamente a educação para o provedor<sup>46</sup>.

As estratégias comportamentais enfatizam as barreiras psicológicas dos pacientes. Schroeder, Fahey e Ebrahim<sup>46</sup> conduziram revisão sistemática que avaliou 15.519 pacientes no período de 1975 a 2000 e testou 58 estratégias. Foram selecionados nesse estudo 16 ensaios clínicos e 24 estudos de intervenção com estratégias comportamentais, suporte e lembretes e outras estratégias. O aumento na adesão para estratégias comportamentais foi de no máximo 23%.

Em outra metanálise, demonstraram o impacto significativo nas medidas de recarga na farmácia e contagem de pílulas, empregando estratégias comportamentais. Por outro lado ainda, houve resultados clinicamente significativos em relação ao controle da PA na maioria desses trabalhos<sup>47</sup>.

Resultado conflitante advém de outra revisão sistemática que revelou aumento não significativo de apenas 4% na adesão ao uso de anti-hipertensivos para as estratégias comportamentais<sup>47</sup>.

Iniciativas inovadoras têm surgido para enfrentar o problema da adesão em seus vários aspectos. As principais estratégias atualmente em destaque compreendem a combinação de drogas anti-hipertensiva em doses fixas, o suporte farmacêutico, o automonitoramento domiciliar da PA e as estratégias associadas às tecnologias da informação e comunicação (TIC) em saúde, tais como a telemedicina. Essas estratégias são detalhadas a seguir:

#### a) Combinações de doses fixas

No grupo das estratégias comportamentais, o uso de combinações de fármacos anti-hipertensivos em doses fixas tem demonstrado ser uma opção bem sucedida, pois tem sido associada a aumento das taxas de adesão ao tratamento<sup>27,40,45</sup>.

A principal razão para o sucesso dessa estratégia está relacionada à busca por uma terapia mais tolerável. A simplificação do ato de usar a medicação é outra grande razão. Grandes estudos demonstram que há uma diferença na tolerabilidade, na eficácia e na adesão persistente de acordo com o fármaco utilizado<sup>10,45</sup>.

A tolerabilidade de um fármaco exerce papel determinante na adesão do paciente ao uso de um anti-hipertensivo. Dados do estudo *Ongoing Telmisartan Alone or in combination with Ramipril Global End point Trial (ONTARGET)* confirmam esse conceito<sup>10,45</sup>.

#### b) Suporte farmacêutico

A participação dos profissionais farmacêuticos é uma estratégia que tem crescido como modalidade para aumentar a adesão ao tratamento. A maioria dos trabalhos evidenciou um aumento nas taxas de controle da PA usando essa estratégia<sup>41</sup>.

Robinson e col.<sup>41</sup> relataram que 50% dos pacientes com hipertensão descontrolada normalizaram seus níveis pressóricos após a assistência farmacêutica em um ensaio controlado em comparação com apenas 22% dos que receberam cuidado usual em seguimento de 12 meses<sup>41</sup>. Park e col.<sup>42</sup> também encontraram resultados semelhantes com taxas de controle de 45% no grupo com assistência farmacêutica e 30% no grupo de cuidados convencionais.

#### c) Automonitoramento domiciliar da PA

Outra estratégia em investigação é o automonitoramento domiciliar da pressão com aparelhos automáticos. Tem-se demonstrado resultados positivos na melhoria da adesão com o uso dessa estratégia em relação a abordagem clássica (92,3 versus 90,9%;  $p = 0,043$ )<sup>47</sup>.

Márquez-Contreras e col.<sup>48</sup> realizaram um ensaio controlado, aleatorizado, no qual 200 pacientes recém-diagnosticados ou descontrolados foram seguidos por seis meses. A mensuração de adesão foi medida por dispositivo eletrônico *Medication Events Monitoring System* (MEMS). O grupo de intervenção recebia um esfigmomanômetro OMRON<sup>®</sup>. Os resultados mostraram maior adesão no grupo de monitoramento da PA domiciliar 92% versus 74%,  $p < 0,0001$ .

#### d) Uso das tecnologias da informação e comunicação

As TIC estão se desenvolvendo rapidamente e, nesses últimos tempos, como resultado de vários estudos, estão sendo empregadas nos serviços de saúde com o objetivo de melhorar seus resultados clínicos. Não há dúvidas de que a estratégia de emprego das TIC com objetivo de aumentar a adesão ao tratamento da HAS tem inúmeros potenciais. Dentre as possibilidades, a técnica de mensuração eletrônica de doses é um importante recurso desta tecnologia<sup>17,26</sup>. A adoção da mensuração eletrônica, além de ser uma técnica de mensuração da adesão, pode levar a uma redução ou mesmo a normalização dos níveis de PA em pacientes hipertensos<sup>49</sup>.

A eficácia do sistema de mensuração eletrônica em detrimento das intervenções clínicas usuais é clara, haja vista os resultados de estudos e ensaios clínicos recentes<sup>50</sup>. Esta técnica permite, ainda, saber o nível de adesão ao tratamento dos pacientes<sup>51</sup> e é uma alternativa eficaz para a prática clínica, podendo melhorar a adesão ao tratamento<sup>52</sup>.

A prática de monitoramento eletrônico, em geral, pode ser recomendada em situações nas quais os pacientes não atingem metas satisfatórias dos níveis de PA, mesmo com uso de medicação. Portanto, o monitoramento eletrônico amplia as possibilidades terapêuticas na adesão ao tratamento da hipertensão<sup>10,17,26,27,40,44,49,51,52</sup>.

Outro aspecto favorável é a utilização das tecnologias para favorecer a comunicação entre os profissionais e os pacientes<sup>50</sup>. Nesse sentido, são necessárias estratégias de implementação baseadas em modelos assistenciais com suporte para autogestão de intervenção, o monitoramento domiciliar da PA, um local seguro para o paciente, com serviços de endereço eletrônico, reposição da medicação, apoio farmacêutico clínico e ainda cursos interativos<sup>23,26,42,43,51,52</sup>.

Em modelos assistenciais assim concebidos, a tecnologia da informação deve estar centrada nos cuidados ao paciente e organizada através de um sistema de informações clínicas<sup>26,51,52</sup>. Sistemas integrados de monitoramento que utilizam bancos de dados eletrônicos de instituições de serviços de saúde reduzem significativamente a utilização dos recursos habituais e melhoram a adesão ao tratamento alcançando resultados objetivos não só na adesão ao tratamento, mas também adequando os tipos de tratamento aos pacientes com níveis de PA mais resistentes<sup>26,44,45</sup>.

## e) Interatividade médico-paciente

Maior interatividade nas relações entre médico-paciente também contribui para melhorar a adesão através do desenvolvimento dos seguintes aspectos: a conscientização da necessidade de o paciente persistir no tratamento; a predisposição para mudança nas doses através da combinação de fármacos; e o grau de conhecimento das despesas com medicamentos e cobertura de seguro, como também a complexidade do regime, tolerabilidade e a duração da terapia<sup>10,18,26,27,40,44,45,49,51,52</sup>.

A persistência no processo de conscientização do paciente hipertenso pode aumentar a adesão à terapia. Tornar o paciente mais consciente de seus níveis de PA aumenta a compreensão do paciente acerca do caráter assintomático e da natureza crônica da doença e desenvolvem estímulos motivacionais para a adesão ao tratamento, assim como também à dieta e à atividade física<sup>39,41</sup>.

É através da implementação, de cursos e programas de educação e informação para pacientes e profissionais da saúde (enfermeiros, médicos e auxiliares), em intervenções combinadas, envolvendo esses dois setores distintos que pode haver melhoria significativa nas relações interpessoais resultando no aumento da adesão<sup>10,18,27,41,44</sup>.

A educação médica é mais efetiva quando mais de uma intervenção ocorre, especialmente se essas intervenções ocorrem durante um período prolongado, ocasionando também mudanças comportamentais nos pacientes<sup>10,27,40,42-45,49-53</sup>.

O grande desafio é integrar pacientes, médicos, enfermeiros e os profissionais de saúde permitindo que a educação continuada em saúde seja mais bem sucedida em mudanças no comportamento dos prestadores de cuidados de saúde e nos pacientes<sup>17,26,45</sup>.

## CONCLUSÃO

A adesão ao tratamento é a chave para a redução das altas taxas de complicações cardiovasculares. É necessário que se tenha a compreensão desse fato na prática clínica, considerando a sua avaliação sistemática no cuidado aos hipertensos e outras doenças crônicas não transmissíveis.

O padrão-ouro de avaliação da adesão terapêutica representado pela dispensação eletrônica de medicações não tem um uso clínico acessível fora do ambiente de pesquisa, mas outros instrumentos podem ser usados e proporcionar avaliação satisfatória da adesão.

Inúmeras são as estratégias disponíveis para enfrentar a baixa adesão com destaque para aquelas que promovem informação ao paciente, maior interação médico-paciente e visam às mudanças de comportamento dos pacientes.

Algumas das principais estratégias para aumentar adesão como o suporte farmacêutico, o automonitoramento da pressão, o dispensador eletrônico de medicações podem se beneficiar da existência de sistemas de telessaúde integrados de assistência que, por si mesmo representam uma estratégia que favorece a maior adesão ao tratamento.

Os principais problemas na assistência aos hipertensos poderiam ser contemplados em um modelo assim. Destaca-se a possibilidade de suporte assistencial especializado com a comodidade de evitar deslocamentos e desafiar a premissa de profissional e paciente no mesmo espaço e tempo; a perda do isolamento geográ-

fico daqueles que estão distantes dos grandes centros. E, por fim, a funcionalidade de poder oferecer educação interativa de uma forma contínua e dinâmica.

## REFERÊNCIAS

- Bennett H, Laird K, Margolius D, et al. The effectiveness of health coaching, home blood pressure monitoring, and home-titration in controlling hypertension among low-income patients: protocol for a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2009;9:456-61.
- Nicodème R, Albessard A, Amar J, et al. Poor blood pressure control in general practice: in search of explanations. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(6-7):477-83.
- Uzun S, Kara B, Yokuşoğlu M, et al. The assessment of adherence of hypertensive individuals to treatment and lifestyle change recommendations. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009;9(2):102-9.
- Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, et al. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7-8):1198-203.
- Burkhart PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh*. 2003;35(3):207.
- Barbosa RGB, Lima NKC. Índices de adesão ao tratamento anti-hipertensivo no Brasil e mundo. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(1):35-8.
- Higgins N, Regan C. A systematic review of the effectiveness of interventions to help older people adhere to medication regimes. *Age Ageing*. 2004;33(3):224-9.
- Salgado Filho N, Brito DJ de A. Doença renal crônica: a grande epidemia do milênio. *J Bras Nefrol*. 2006;28(3 Suppl 2):1-5.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
- Moreira GC, Cipullo JB, Martin JF, et al. Evaluation of the awareness, control and cost-effectiveness of hypertension treatment in a Brazilian city: populational study. *J Hypertens*. 2009;27(9):1900-7.
- Clausen J, Jensen G. Blood pressure and mortality: an epidemiological survey with 10 years follow-up. *J Hum Hypertens*. 1992;6(1):53-9.
- Ong KL, Cheung BM, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*. 2007;49(1):69-75.
- Garcia VO, Vicente Lozano J, Vegazo O, et al. Control of blood pressure in diabetic patients in primary care setting. *DIAPA study*. *Med Clin*. 2003;120(14):529-34.
- Ruilope LM, Schiffrin EL. Blood pressure control and benefits of antihypertensive therapy: does it make a difference with agents we use? *Hypertension*. 2001;38(3):537-42.
- Román O, Valenzuela MA, Badilla M, et al. Optimization of the reduction of arterial blood pressure in essential hypertensives patients. *Rev Med Chil*. 2002;130(5):519-26.
- Rodríguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, Barrios V, et al. Blood pressure findings in Spanish dyslipidemic primary care patients. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(8):825-32.
- Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 2006;19(11):1190-6.
- Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, et al. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(4):357-62.
- Zikmund-Fisher BJ, Hofer TP, Klamerus ML, et al. First things first: difficulty with current medications is associated with patient willingness to add new ones. *Patient*. 2009;2(4):221-31.

20. Márquez Contreras E, Martel Claros N, Gil Guillén V, et al. Control of therapeutic inertia in the treatment of arterial hypertension by using different strategies. *Aten Primaria*. 2009;41(6):315-23.
21. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999;37(2):113-24.
22. Ogedegbe G, Mancuso CA, Allegrante JP. Development and evaluation of a medication adherence self-efficacy scale in hypertensive African-American patients. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(6):520-9.
23. Gabarró M. El cumplimiento terapéutico. *Pharm Care Esp*. 1999;1:97-106.
24. Santa Helena ET, Nemes MI, Eluf-Neto J. Development and validation of a multidimensional questionnaire assessing non-adherence to medicines. *Rev Saude Publica*. 2008;42(4):764-7.
25. Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care*. 2009;15(1):59-66.
26. Wetzels GE, Nelemans PJ, Schouten JS, et al. Electronic monitoring of adherence as a tool to improve blood pressure control. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens*. 2007;20(2):119-25.
27. Shaya FT, Du D, Gbarayor CM, et al. Predictors of compliance with antihypertensive therapy in a high-risk medicaid population. *J Natl Med Assoc*. 2009;101(1):34-9.
28. Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox--more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med*. 2009;361(9):878-87.
29. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretriz Brasileira de Hipertensão [internet]. 2009 [atualizado em 25 nov. 2010. Citado em 31 jan. 2011]. Disponível em <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2006/VDiretriz-HA.asp> >.
30. The IPAQ group. International Physical Activity Questionnaire [internet]. [citado em 26 de set. 2009] Disponível em <<http://www.ipaq.ki.se>>.
31. Siqueira FV, Facchini LA, Piccini RX, et al. Physical activity in young adults and the elderly in areas covered by primary health care units in municipalities in the South and Northeast of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2008;24(1):39-54.
32. Martins Mdo C, Ricarte IF, Rocha CH, et al. Blood pressure, excess weight and level of physical activity in students of a public university. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(2):192-9.
33. Martins LC, Guedes NG, Teixeira IX, et al. Physical activity level in people with high blood pressure. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2009;17(4):462-7.
34. Fisberg RM, Colucci AC, Morimoto JM, et al. Food frequency questionnaire for adults from a population-based study. *Rev Saude Publica*. 2008;42(3):550-4.
35. Colucci ACA, Slater B, Philippi ST. Questionário de frequência alimentar para crianças de 2 a 5 anos. In: Vitolo MR, (editor). *Nutrição da gestação ao envelhecimento*. Rio de Janeiro: Rubio; 2008. p. 581-6.
36. Cuppari L, Kanimura MA, Daxmann A, et al. Avaliação nutricional. In: Cuppari L, (editor). *Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto*. 2ª ed. Barueri, SP: Manole; 2005. p. 89-127.
37. Juzwiak CR. Avaliação dietética. In: Silva SMCS, Mura JDAP, (editores). *Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia*. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2010. p. 163-71.
38. Philippi ST, Latterza AR, Cruz ATR, et al. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. *Rev Nutr*. 1999;12(1):65-80.
39. Logan AG, Milne BJ, Achber C, et al. Work-site treatment of hypertension by specially trained nurses. A controlled trial. *Lancet*. 1979;2(8153):1175-8.
40. Schoenthaler A, Chaplin WF, Allegrante JP, et al. Provider communication effects medication adherence in hypertensive African Americans. *Patient Educ Couns*. 2009;75(2):185-91.
41. Robinson JD, Segal R, Lopez LM, et al. Impact of a pharmaceutical care intervention on blood pressure control in a chain pharmacy practice. *Ann Pharmacother*. 2010;44(1):88-96.
42. Park JJ, Kelly P, Carter BL, et al. Comprehensive pharmaceutical care in the chain setting. *J Am Pharm Assoc*. 1996;NS36(7):443-51.
43. Gourley GA, Portner TS, Gourley DR, et al. Humanistic outcomes in the hypertension and COPD arms of a multicenter outcomes study. *J Am Pharm Assoc*. 1998;38(5):586-97.
44. Bosworth HB, Olsen MK, McCant F, et al. Hypertension Intervention Nurse Telemedicine Study (HINTS): testing a multifactorial tailored behavioral/educational and a medication management intervention for blood pressure control. *Am Heart J*. 2007;153(6):918-24.
45. Erdine S. Compliance with the treatment of hypertension: the potential of combination therapy. *J Clin Hypertens*. 2010;12(1):40-6.
46. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004;164(7):722-32.
47. Van Onzenoort HA, Verberk WJ, Kroon AA, et al. Effect of self-measurement of blood pressure on adherence to treatment in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens*. 2010;28(3):622-7.
48. Márquez-Contreras E, Martell-Claros N, Gil-Guillén V, et al. Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension: the EAPACUM-HTA study. *J Hypertens*. 2006;24(1):169-75.
49. Green BB, Ralston JD, Fishman PA, et al. Electronic communications and home blood pressure monitoring (e-BP) study: design, delivery, and evaluation framework. *Contemp Clin Trials*. 2008;29(3):376-95.
50. Adamson SC, Bachman JW. Pilot study of providing online care in a primary care setting. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(8):704-10.
51. Santschi V, Rodondi N, Bugnon O, et al. Impact of electronic monitoring of drug adherence on blood pressure control in primary care: a cluster 12-month randomised controlled study. *Eur J Intern Med*. 2008;19(6):427-34.
52. Blanchet KD. Innovative programs in telemedicine: Great Plains Telehealth Resource and Assistance Center. *Telemed J E Health*. 2008;14(9):870-4.
53. Satterlee WG, Eggers RG, Grimes DA. Effective medical education: insights from the Cochrane Library. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63(5):329-33.

# Aplicação de microRNAs na prática clínica\*

## Application of microRNAs in the clinical practice

Mateus Mendonça Vargas<sup>1</sup>, Renata Stolf-Moreira<sup>2</sup>

\*Recebido da Universidade Estadual de Londrina. Londrina, PR.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A regulação da síntese proteica é essencial para o bom desempenho da função celular; um dos recursos usados no controle desse processo são os microRNAs, pequenos fragmentos de RNA que silenciam o RNA mensageiro. Portanto, mudanças na expressão dessas substâncias estão envolvidas na fisiopatologia de diversas doenças. Dessa forma, estudam-se maneiras de usar os microRNAs como ferramentas diagnósticas e terapêuticas. O objetivo deste estudo foi rever na literatura os microRNAs e suas perspectivas na área médica.

**CONTEÚDO:** A biogênese dos microRNAs e sua aplicação na prática clínica, enfatizando a Oncologia, Psiquiatria e Cardiologia.

**CONCLUSÃO:** Apesar de muitos microRNAs não terem sua função ainda estabelecida, o conhecimento do progresso já feito é fundamental para compreender os avanços terapêuticos e diagnósticos que estão se revelando.

**Descritores:** Doenças cardiovasculares, MicroRNAs, RNA neoplásico, Transtornos mentais.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The regulation of protein synthesis is essential for a good cellular function; one way to control this process is through microRNAs, small fragments of RNA which can silence the messenger RNA. Therefore, alterations on the expression of these molecules are involved in the pathophysiology of several diseases. Thus, ways to use microRNAs as diagnostic and therapeutic tools are being studied. The objective of the present study is to review literature on microRNA and its perspectives in medicine.

1. Graduando de Medicina da Universidade Estadual de Londrina. Londrina, PR, Brasil.

2. Professora Doutora do Departamento de Bioquímica e Biotecnologia, Universidade Estadual de Londrina. Londrina, PR, Brasil.

Apresentado em 19 de março de 2012.

Aceito para publicação em 01 de outubro de 2012.

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Mateus Mendonça Vargas

Av. Robert Koch, 60 – Vila Operária

86038-440 Londrina, PR.

Fone: (43) 3371-2395

E-mail: mateusvargas@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

**CONTENTS:** MicroRNAs biogenesis and its applications in the clinical practice, focusing on Oncology, Psychiatry and Cardiology.

**CONCLUSION:** Even though many microRNAs function is not well established, the knowledge of the progress done is critical to understand the diagnostic and therapeutic advances that are being revealed.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, Mental disorders, RNA neoplasm, MicroRNAs.

### INTRODUÇÃO

O dogma central da Biologia Molecular se baseia na informação contida na molécula de DNA, sendo essa expressa na forma de proteínas por meio de dois processos: a transcrição que converte a informação do DNA em uma forma mais acessível, o RNA mensageiro (RNAm) e por meio da tradução converte a informação contida no RNA em proteínas<sup>1</sup>. No entanto, para o bom funcionamento celular é necessário que a quantidade de proteína expressa por esse mecanismo seja controlada, para isso a célula possui diferentes mecanismos como fatores de transcrição e supressão, proteínas que desestabilizam o RNAm ou que reorganizam sequências de DNA próximas a genes<sup>2</sup>.

Nos últimos 15 anos, descobriu-se que alguns RNAs também auxiliam no controle da tradução. Esses RNAs foram inicialmente chamados de microRNAs e agem ligando-se ao RNAm, diminuindo sua expressão<sup>3</sup>. Desde então, inúmeras pesquisas buscam compreender melhor suas funções e como manipulá-los. Fire e col.<sup>4</sup> conseguiram introduzir determinados RNAs em uma célula e, assim, inibir a expressão de alguns genes. Hoje, os microRNAs são divididos em três grupos, de acordo com sua forma de inibir o RNAm ou a proteína a que estão associados, sendo eles o microRNA, o endo-siRNA, e o pi-RNA. Destes, o mais bem caracterizado na literatura é o microRNA, ou miRNA<sup>5</sup>.

O miRNA é um filamento único de RNA, em média 22 nucleotídeos, proveniente da transcrição de íntrons ou de regiões do genoma não-codificantes<sup>6</sup>. Já foram identificados mais de 3500 miRNAs, dos quais 695 foram encontrados em humanos<sup>5</sup>. Como regulam a expressão gênica, é fundamental para diversas funções celulares, como a diferenciação tecidual, o ciclo celular, a proliferação e a apoptose<sup>7</sup>, o que permite inferir que defeitos nesse sistema estão relacionados a uma gama de doenças como câncer, alterações neuropsiquiátricas e neurodegenerativas, problemas cardíacos entre outros<sup>8,9</sup>.

Além da participação na etiopatogenia de vários distúrbios, os miRNAs ainda podem contribuir como ferramenta de diagnóstico e de prognóstico; além de abrir um novo caminho para terapêuticas na área médica<sup>10,11</sup>. Cabe ao clínico, dessa forma, conhe-

cer os avanços realizados nessa área para futuramente aplicá-los na prática.

O objetivo desta pesquisa foi mostrar alguns estudos recentes de miRNAs que envolvem a área da saúde.

## DESENVOLVIMENTO

### Biogênese e mecanismo de ação

Os genes que contêm os microRNAs são transcritos, na maioria dos casos, pela RNA polimerase II, gerando o miRNA primário (pri-miRNA) com algumas centenas de nucleotídeos<sup>5,7</sup> e como os RNAm é acrescido uma cauda de poliadenosinas na porção 3' e um "cap" de 7-metilguanossina na porção 5'<sup>2</sup>. Essa primeira estrutura gerada contém regiões em que os nucleotídeos se pareiam e regiões não pareadas que formam alças<sup>8</sup>. Ainda no núcleo, a RNase III-tipo Drosha quebra locais de pareamento do pri-miRNA, liberando uma estrutura similar a um grampo de cabelo denominado miRNA precursora (pre-miRNA), que possui aproximadamente 70 nucleotídeos<sup>2,5</sup>. Proteínas relacionadas com o transporte nuclear como a exportina-5 e a Ran-GTP transportam o pré-miRNA para o citoplasma<sup>6,12</sup>. Em seguida, a alça (região não pareada) é removida pela enzima DICER, formando somente um duplex de RNA com 22 pares de nucleotídeos que irão se associar com a proteína Argonaute (Ago). Para finalizar, o complexo proteico denominado RISC separa o duplex, permanecendo o miRNA maduro associado a Ago e a outra metade é degradada. Acredita-se que a instabilidade termodinâmica da região 5' seja a responsável por definir qual metade será o miRNA maduro<sup>5</sup> (Figura 1).

Existem duas maneiras pelas quais os miRNAs silenciam o RNAm: a primeira ocorre quando há uma complementaridade perfeita ou quase perfeita das bases do miRNA com a do RNAm,

caso isso ocorra a enzima RISC, que nesse caso estará associada à proteína Argonaute, quebrará a fita de RNAm em duas<sup>7</sup>, após a clivagem o miRNA permanece intacto e continua exercendo seu papel modulador<sup>12</sup>. Entretanto, esse mecanismo não é observado com frequência em células de animais, sendo a principal forma de controle da expressão gênica em plantas<sup>6</sup>. A segunda, mais comum nos animais, acontece quando há um pareamento imperfeito entre o miRNA e o RNAm, embora os passos não estejam elucidados. Acredita-se que o complexo miRNA, Ago-2 e RISC transporte o RNAm para compartimentos citoplasmáticos chamados corpos de processamento que é composto por proteínas que possuem afinidade com a Ago-2 e que armazenam e degradam o RNAm; outros estudos, todavia, mostram que o miRNA e suas proteínas associadas possam atuar no controle da tradução do RNAm, impedindo a ligação dos ribossomos ao RNAm, ou interrompendo a tradução após seu início, ou decompondo o "cap" de 7-metilguanossina na porção 5' que funciona como uma proteção contra os mecanismos de processamento<sup>7,8</sup>.

É importante ressaltar também que como o miRNA é uma molécula pequena, cada um deles pode apresentar vários RNAm alvos e alguns RNAm necessitam de vários miRNA para inibição. Supõe-se que 30% dos genes de animais sejam alvo de miRNAs<sup>6</sup>. Desta forma, a sub ou superexpressão de um miRNA pode culminar em grandes disfunções celulares, consequentemente teciduais e sistêmicas.

### Câncer

Por regularem a expressão gênica, os miRNAs também participam da modulação de oncogenes, genes que ativam o ciclo celular, e supressores tumorais, os quais suprimem a divisão celular<sup>8</sup>, sendo mais um fator na patogênese dos tumores.

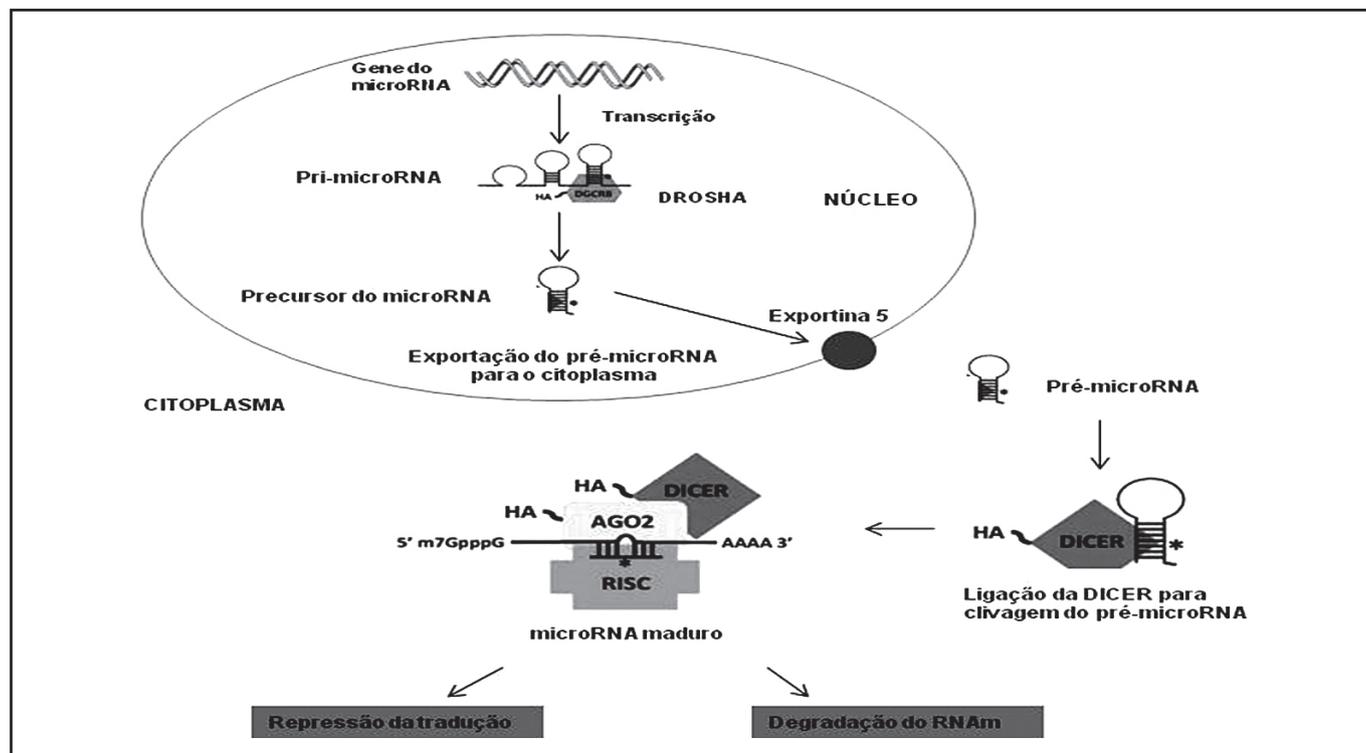


Figura 1 – Processo de formação do microRNA.

As primeiras evidências do envolvimento dos miRNAs em câncer foram feitas por Calin e col.<sup>13</sup>, que ao estudar a região 13q14, frequentemente deletada em casos de leucemia linfocítica crônica, perceberam que essa era responsável pelos genes de 2 miRNAs, o miR-15a e o miR16-1, que inibiam a expressão de um oncogene, posteriormente identificado como o antiapoptose BCL-2<sup>2</sup>.

Da mesma forma que descrito acima, estudos mostraram que em células cancerígenas a quantidade de miRNA está diminuída<sup>7</sup>. No câncer de pulmão, um dos mais agressivos, foi constatada a diminuição de miRNA let-7 que modula a ação dos oncogenes RAS e MYC<sup>8</sup>, demonstrou-se também que a superexpressão desse miRNA resultava na inibição do crescimento do câncer<sup>10</sup>.

Com relação ao câncer de mama, também foi observada redução de alguns miRNA, como miR-17-5p e o miR145<sup>14</sup>. A menor expressão de miR-126, miR-206 ou miR-335 se relacionam com menor sobrevida, uma vez que nessa neoplasia quanto maior for a discrepância na expressão dos miRNAs, maior o número de linfonodos comprometidos e a invasão vascular. Observou-se também que alguns subtipos do câncer de mama têm uma íntima relação com o estrogênio, este quando ligado ao seu receptor (tipo E<sub>2</sub>) desencadeia reações intracelulares que diminuem fatores de transcrição de miRNA, favorecendo o crescimento do tumor<sup>15</sup>.

Certos miRNAs, no entanto, têm uma ação oncogênica e sua expressão está aumentada em tumores, pois modulam negativamente supressores tumorais; como é o caso do miR-221 no glioblastoma, do miR-372 e do miR-373 em neoplasia de células testiculares e do miR-221, miR-222 e miR-146 nos tumores de tireoide<sup>8</sup>.

Vale ressaltar que como cada tecido apresenta um perfil proteico único, há um padrão de RNAm próprio; dessa forma um mesmo miRNA pode ter papéis opostos, a exemplo do miR-115 que se encontra diminuído no câncer de mama e aumentado no linfoma de células B<sup>2</sup>.

Observou-se também que cânceres de cólon e pulmão com mal prognóstico apresentavam perda da heterozigose do braço longo do cromossomo 14, onde está o gene da enzima DICER<sup>10,16</sup>. Com a perda dessa enzima, a produção de miRNA fica prejudicada, gerando uma subexpressão de miRNAs com função supressora tumoral como o let-7, este reduzido associa-se a piores prognósticos de câncer de pulmão e maiores chances de metástase em câncer de mama<sup>15</sup>.

Substâncias com o potencial de reduzir ou induzir microRNA estão sendo estudadas como possíveis terapêuticas para o câncer<sup>2</sup>. Em ratos, já foi possível suprimir a expressão de miRNAs com a infusão, por via venosa, de um oligonucleotídeo conjugado com colesterol que continha uma cadeia complementar a um miRNA, a essa nova classe de moléculas deu-se o nome de antagomirs<sup>6</sup>.

### Doenças psiquiátricas

Estão relacionadas com alterações concomitantes de vários circuitos de sinalização, dessa forma, busca-se nos miRNAs fórmulas que consigam explicar a disfunção na expressão de vários genes e consequentemente encontrar novas terapêuticas<sup>17</sup>.

Um estudo desenvolvido por Zhu e col<sup>18</sup>, usando bioinformática demonstrou que o miR-346 e o miR-566 estavam relacionados a modulação de diversos genes presentes na esquizofrenia. Após essa primeira investigação, mediu-se os níveis do miR-346 do cé-

rebro de pacientes psiquiátricos e controles e percebeu que estes estavam diminuídos tanto em pacientes esquizofrênicos quanto em pacientes bipolares. O gene desse miRNA é um íntron do gene GRID1, que codifica uma das subunidades do receptor de glutamato, que também está diminuído na esquizofrenia e no transtorno bipolar<sup>17</sup>.

O receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA) também é controlado por miRNA; e verificou-se que alterações genéticas nesse receptor estavam associadas a baixos níveis de miR-219 e essa condição estaria associada a alterações comportamentais<sup>19</sup>. Outra forma de ação dos miRNAs é no controle do *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), uma substância importante na neuroplasticidade e que se encontra em níveis alterados na depressão, transtorno bipolar e esquizofrenia<sup>17</sup>. O BDNF tem sua expressão diminuída pelo miR-30a, miR-134 e miR195. Já o miR-132 regula positivamente o BDNF e potencializa os receptores NMDA. Foram encontrados níveis reduzidos de miR-132 no córtex pré-frontal de pacientes esquizofrênicos e bipolares o que juntamente com a ação do miR-129 ajuda a elucidar porque a via do glutamato está diminuída nessas patologias<sup>20</sup>.

Os conhecimentos do papel dos miRNAs em doenças psiquiátricas ainda é restrito e algumas pesquisas da área apresentam resultados conflitantes, dessa forma são necessários maiores estudos para uma melhor compreensão do assunto.

### Cardiologia

Cada tecido expressa uma variedade de miRNAs que possibilitará a célula exercer as funções a qual foi estabelecida. Nas células cardíacas o miR-1, miR-133a e o miR-208 têm papel fundamental no desenvolvimento e na manutenção da função cardíaca<sup>9,21</sup>. Sabe-se também que miRNAs podem permanecer por longos períodos estáveis no plasma. Assim, compararam-se amostras de sangue de pacientes que haviam sofrido infarto agudo do miocárdio (IAM), de pacientes cardiopatas sem IAM recente e de indivíduos saudáveis, constatou-se que nos pacientes com IAM e nos cardiopatas sem IAM os níveis de miR-1, miR-133a, miR-499 eram significativamente maiores que os do controles, porém o miR-208a só foi encontrado no plasma de pacientes com IAM. Na sequência estabeleceu-se a especificidade e sensibilidade do miR-208 como biomarcador de IAM, obtendo os valores de 100% e 90,9%, respectivamente<sup>22</sup>; além de diagnóstico, este também possui capacidade prognóstica: níveis muito elevados correlacionam-se com menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo e maior possibilidade de gerar insuficiência cardíaca e de mortalidade em 6 meses<sup>23</sup>. A vantagem do uso de miR-1 e miR-133 estão na sua detecção precoce no sangue periférico (pico em 156 minutos), mais rapidamente que a troponina I, no entanto podem ser detectados em outras ocasiões, como nas lesões de musculoesquelético<sup>23</sup>.

Foi encontrada uma disfunção de miRNAs também na hipertrofia não maligna do coração, uma resposta patológica à hipertensão arterial, isquemia cardíaca, valvopatias e desordens endócrinas<sup>24</sup>. O miR-21 se encontra aumentado nessas condições, pois este favorece a replicação de fibroblastos por inibir a proteína Sprouty, que impede que o fator de crescimento do fibroblasto modifique a membrana celular e gere seu efeito<sup>25</sup>. Em ratos, demonstrou-se que a superexpressão do miR-195 era suficiente para gerar a hipertrofia do miócito cardíaco<sup>24</sup>. Por outro lado, a expressão do

miR-1 e miR-133 apresenta uma relação oposta com a hipertrofia por regularem cascatas de sinalização nos sarcômeros, quando inibidos por antagomirs sustentam a hipertrofia<sup>21,23</sup>.

O miR-1 é um miRNA muito expresso nas células precursoras do coração, agindo na diferenciação do tecido. No entanto, em excesso torna-se um fator pró-arritmico, pois silenciam canais iônicos como o GJA1, KCNJ2, HCN2 e HCN4. Estes últimos estão envolvidos na hiperpolarização de células cardíacas, mantendo assim seu ritmo; o HCN2 é regulado também pelo miR-133<sup>24</sup>.

### Outras aplicações

Os miRNAs apresentam íntima relação com o sistema imune, sendo que as vias de sinalização de receptores *Toll-like* e de citocinas são reguladas negativamente por miRNAs, ao passo que outros miRNAs podem ativar receptores *Toll-like*<sup>6</sup>. Os miRNAs também estão envolvidos na produção de anticorpos, na diferenciação de linfócitos T e na produção de linfócitos B<sup>26</sup>. Dessa forma, essas substâncias participam do controle tanto da imunidade inata quanto da adaptativa.

Devido a essa regulação da imunidade, miRNAs estão envolvidos em doenças autoimunes<sup>6</sup>. Vários estudos realizados em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) não constataram as mesmas alterações em miRNAs, porém todos os estudos observaram uma diferença no padrão dos miRNAs dos portadores de LES em relação aos controles<sup>26</sup>. Na artrite reumatoide (AR) e na osteoartrite foram identificados miRNAs expressos em quantidades anormais; o miR-146a, que induz uma resposta pré-inflamatória, foi encontrado em níveis aumentados no líquido sinovial de ambas as doenças e no sangue periférico de portadores de AR<sup>27</sup>.

Os vírus utilizam dos mecanismos inibitórios dos miRNA para regularem a replicação de seu DNA e escaparem dos mecanismos de defesa<sup>6</sup>. O miR-21 age na degradação de RNAm de proteínas virais expressos no início do ciclo e que funcionariam como antígenos, e o miR-LAT inibe a apoptose de neurônios infectados pelo vírus do herpes. Igualmente, o organismo humano utiliza miRNAs para inativar partículas virais e inibir sua replicação<sup>7</sup>.

O metabolismo de lipídeos também sofre regulação por microRNAs, desse grupo destaca-se o miR-33 que modula as proteínas carreadoras de ácidos graxos para a mitocôndria, controlando assim o processo de  $\beta$ -oxidação. O transporte de colesterol é outro alvo desses miRNA; o ABCA1, um transportador de colesterol para fora da célula tem sua expressão diminuída pelo miR-33, diminuindo os níveis de HDL colesterol, contudo esse mecanismo não foi comprovado em humanos, nos quais parece haver uma regulação da proteína NPC1 que age juntamente com a ABCA1 no efluxo de colesterol. Dessa forma, acredita-se que o uso de um inibidor do miR-33 possa agir na prevenção ou tratamento de doença coronariana e esteatose hepática<sup>28</sup>.

Dentre as aplicações práticas dos miRNAs, o uso como biomarcador para diagnóstico e prognóstico de doenças apresenta grandes perspectivas. Graças ao seu tamanho e proteínas associadas, esta molécula é estável em fluidos como sangue e urina e alterações de seus níveis têm obtido resultados compatíveis com as condições clínicas do paciente, especialmente em cânceres<sup>10,15</sup>.

Como medida terapêutica, investiga-se a utilização de antagomirs, que são fitas de RNA complementares ao miRNA alvo que geram um efeito bloqueador; ou infusão de partículas semelhan-

tes à miRNAs, os iRNAs que possuem a capacidade de penetrar nas células e inibir os RNAm específicos. Entretanto, essas alternativas podem gerar diversos efeitos colaterais, pois antagomirs e iRNAs podem associar-se, com uma complementaridade parcial, a alvos inesperados e desencadear reações adversas, além disso, essas moléculas podem provocar respostas imunes, gerando inflamação e morte tecidual<sup>6</sup>.

### CONCLUSÃO

O genoma humano contém centenas de miRNAs, porém as funções fisiológicas e patológicas deles só estão sendo elucidadas agora<sup>6</sup>. As recentes descobertas possibilitam inúmeras aplicações práticas em diversos setores. Já foram identificadas formas de diagnóstico e prognóstico baseadas nessas moléculas, e terapêuticas estão sendo testadas em animais.

Embora os avanços possuam grandes perspectivas na área da saúde, são necessárias mais pesquisas a fim de encontrar marcadores mais sensíveis e específicos e avaliar a segurança do uso de miRNA em humanos. É inegável, no entanto, que as aplicações dessas substâncias apresentem um grande potencial no campo da saúde humana, cabendo aos profissionais da área conhecer e atualizar-se sobre as tecnologias a respeito dos miRNAs.

### AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Francisco Enguita do Instituto de Medicina Molecular da Universidade de Lisboa pela sua colaboração no embasamento teórico dos autores.

### REFERÊNCIAS

- Lewin B, (editor). Genes VIII, 8<sup>th</sup> ed. Pearson Prentice Hall: Upper Saddle River; 2008. p. 988.
- Dalmay T. MicroRNAs and cancer. *J Intern Med*. 2008;263(4):366-75.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin14*. *Cell*. 1993;75(3):843-54.
- Fire A, Xu S, Montgomery MK, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391(6669):806-11.
- Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(2):126-39.
- Yang M, Mattes J. Discovery, biology and therapeutics potential of RNA interference, microRNA and antagomirs. *Pharmacol Ther*. 2008;117(1):94-104.
- Bushati N, Cohen SM. microRNA Functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2007;23:175-205.
- Amaral BA, Nonaka CFW, Freitas RA, et al. MicroRNAs – Biogênese, funções e seu papel potencial na carcinogênese oral. *Odontologia Clínica-Científica*. 2010;9(2):105-09.
- Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010;31(6):659-66.
- Karube Y, Tanaka H, Osada H, et al. Reduced expression of Dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients. *Cancer Sci*. 2005;96(2):111-5.
- Brase JC, Johannes M, Schlomm T, et al. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. *Int J Cancer*. 2011;128(3):608-16.

12. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-97.
13. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15524-9.
14. Klinge CM. Estrogen regulation of MicroRNA expression. *Curr Genomics*. 2009;10:169-83.
15. Le Quesne J, Caldas C. Micro-RNAs and breast cancer. *Mol Oncol*. 2010;4(3):230-41.
16. Young J, Leggett B, Ward M, et al. Frequent loss of heterozygosity on chromosome 14 occurs in advanced colorectal carcinomas. *Oncogene*. 1993;8(3):671-5.
17. Miller BH, Wahlestedt C. MicroRNA dysregulation in psychiatric disease. *Brain Res*. 2010;1338:89-99.
18. Zhu Y, Kalbfleisch T, Brennan MD, et al. A MicroRNA gene is hosted in an intron of a schizophrenia-susceptibility gene. *Schizophr Res*. 2009;109(1-3):86-9.
19. Deng Z, Sobell JL, Knowles JA. Epigenetic alterations in schizophrenia. *Focus*. 2010;8:358-65.
20. Mellios N, Huang HS, Grigorenko A, et al. A set of differentially expressed miRNAs, including miR-30a-5p, act as post-transcriptional inhibitors of BDNF in prefrontal cortex. *Hum Mol Genet*. 2008;17(19):3030-42.
21. Catalucci D, Latronico MVG, Condorelli G. MicroRNAs control gene expression: importance for cardiac development and pathophysiology. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1123:20-9.
22. Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, et al. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res*. 2011;39(16):7223-33.
23. Salic K, De Windt LJ. MicroRNAs as biomarkers for myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(3):193-200.
24. Zhang C. MicroRNAs: role in cardiovascular biology and disease. *Clin Sci*. 2008;114(12):699-706.
25. Lim J, Wong ES, Ong SH, et al. Sprouty proteins are targeted to membrane ruffles upon growth factor receptor tyrosine kinase activation. Identification of a novel translocation domain. *J Biol Chem*. 2000;275(42):32837-45.
26. Thai TH, Christiansen PA, Tsokos GC. Is there a link between dysregulated miRNA expression and disease? *Discov Med*. 2010;10(52):184-94.
27. Alevizos I, Illei GG. MicroRNAs as biomarkers in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(7):391-8.
28. Fernández-Hernando C, Suárez Y, Rayner KJ, et al. MicroRNAs in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22(2):86-92.

# Encefalopatias: etiologia, fisiopatologia e manuseio clínico de algumas das principais formas de apresentação da doença\*

## *Encephalopathies: etiology, pathophysiology, and clinical management of some major forms of disease presentation*

Daniel Damiani<sup>1</sup>, Natalia Laudanna<sup>2</sup>, Caio Barril<sup>3</sup>, Rafael Sanches<sup>3</sup>, Natalie Schnaider Borelli<sup>3</sup>, Durval Damiani<sup>4</sup>

\*Recebido do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE). São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** As encefalopatias compõem um grupo heterogêneo de etiologias, onde a pronta e correta atuação médica direcionada à causa da doença, pode modificar o prognóstico do paciente. O objetivo deste estudo foi rever os aspectos fisiopatológicos das diferentes encefalopatias bem como seus principais fatores desencadeantes e manuseio clínico.

**CONTEÚDO:** Foram selecionadas as mais frequentes encefalopatias observadas na prática clínica e discutir sua fisiopatologia, bem como sua abordagem terapêutica, destacando: encefalopatia hipertensiva, hipóxico-isquêmica, metabólica, Wernicke-Korsakoff, traumática e tóxica.

**CONCLUSÃO:** Trata-se de uma complexa condição clínica que exige rápida identificação e preciso manuseio clínico com o intuito de reduzir sua elevada taxa de morbimortalidade. O atraso no reconhecimento dessa condição clínica poderá ser extremamente prejudicial ao paciente que estará sofrendo lesão cerebral muitas vezes irreversível.

**Descritores:** Doenças do sistema nervoso central, Doenças neurológicas difusas, Encefalopatias.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Encephalopathies comprise a heterogeneous group of clinical conditions, in which

the prompt and adequate medical intervention can modify patient prognosis. This paper aims to discuss the pathophysiological aspects of different encephalopathies, their etiology, and clinical management.

**CONTENTS:** We selected the main encephalopathies observed in clinical practice, such as hypertensive, hypoxic-ischemic, metabolic, Wernicke-Korsakoff, traumatic, and toxic encephalopathies, and to discuss their therapeutic approaches.

**CONCLUSION:** This is a complex clinical condition that requires rapid identification and accurate clinical management with the aim of reducing its high morbidity and mortality rates. Delay in recognizing this condition can be extremely harmful to the patient who is suffering from often irreversible brain injury.

**Keywords:** Diseases of central nervous system, Diffuse neurological diseases, Encephalopathy.

### INTRODUÇÃO

Encefalopatia é o termo utilizado para definir qualquer doença difusa cerebral com alteração da sua estrutura ou de sua função. A etiologia da doença de base é diversa: doenças isquêmicas, hipertensivas, mitocondriais, metabólico-sistêmicas (hepatopatias e nefropatias), intoxicações exógenas, traumas, neoplasias e infecções<sup>1-3</sup>.

Todas essas situações clínicas repercutem de alguma forma sobre o encéfalo, causando distúrbios de perfusão, neurotransmissão e do metabolismo cerebral manifestando-se de várias formas, dependendo da intensidade e duração da lesão: na prática clínica pode-se observar desde alteração discreta do comportamento até o rebaixamento do nível de consciência em casos mais graves. Alguns achados no exame físico incluem perda da memória, concentração, alteração súbita do comportamento, letargia, mioclonia, nistagmo, tremores, atrofia muscular, convulsões e demência<sup>1-4</sup>.

O objetivo deste estudo foi rever a fisiopatologia de algumas das mais frequentes encefalopatias, bem como discutir alguns pontos referentes ao seu manuseio clínico.

### ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) acomete acima de 60 milhões de americanos, com maior prevalência na raça negra e, no entanto, menos de 1% deles cursam com crises hipertensivas, caracterizadas, no indivíduo adulto, por níveis de pressão arterial sistólica (PAS) iguais ou superiores a 180 mmHg e de pressão

1. Biomédico da Universidade de Santo Amaro (UNISA); Interno da Faculdade de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). São Paulo, SP, Brasil.

2. Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil.

3. Interno da Faculdade de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). São Paulo, SP, Brasil.

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

Apresentado em 07 de março de 2012.

Aceito para publicação em 19 de dezembro de 2012.

Endereço para correspondência:

Daniel Damiani

Rua Bela Cintra, 2117/09 – Jardins

01415-000 São Paulo, SP

Fone: (11) 9655-2577

E-mail: dani.neurocirurgia@gmail.com

arterial diastólica (PAD) iguais ou superiores a 110 mmHg. Os pacientes atendidos na emergência são classificados como portadores de urgência ou emergência hipertensiva. Caso haja sinais de lesão de órgãos-alvo (rins, coração, cérebro, pulmão, olhos), observa-se emergência hipertensiva e há indicação de redução agressiva, em até 25% da PAS nas primeiras horas. Nas urgências hipertensivas os níveis pressóricos são reduzidos em 24 a 48h<sup>1</sup>.

Em 1928, Oppenheimer e Fishberg introduziram o termo encefalopatia hipertensiva para descrever as alterações neurológicas associadas tanto às emergências hipertensivas quanto às urgências hipertensivas. Inicialmente, foram descritas alterações oftalmológicas associadas à hipertensão intracraniana, caracterizando-se dois grupos: hipertensão acelerada, com alterações à fundoscopia compatíveis ao grupo 3 de Keith-Wagener-Barker, presença de exsudatos algodonosos e em “chama de vela”, ausência de papiledema; hipertensão maligna, com alterações compatíveis com o grupo 4 de Keith-Wagener-Barker, idênticas às encontradas no grupo 3 e associadas ao papiledema<sup>2,3</sup>.

A encefalopatia hipertensiva é descrita como sintomas neurológicos transitórios, migratórios, associados ao estado de hipertensão maligna nos casos de emergências hipertensivas. Em geral, os sintomas são reversíveis desde que o tratamento seja prontamente iniciado<sup>2,4</sup>.

A morbimortalidade das encefalopatias hipertensivas relaciona-se diretamente à gravidade da lesão em órgão-alvo<sup>1,4,6</sup>.

**Fisiopatologia**

As manifestações cerebrais atribuídas à encefalopatia hipertensiva correlacionam-se com o abrupto aumento da pressão de perfu-

são cerebral (PPC), caracterizada pela equação:  $PPC = PAM - PIC$ , onde a PAM corresponde a pressão arterial média e a PIC a pressão intracraniana. Nessa equação matemática simples, um aumento significativo da PAM corresponderá à tumefação cerebral ou “Brain Swelling” com aumento da PPC. Nessa situação há quebra da integridade da barreira hematoencefálica, resultando na exsudação de fluido intravascular para o espaço intersticial. Fisiologicamente o encéfalo humano possui mecanismos de autorregulação da PIC, no entanto, há limites: em situações de aumento abrupto e excessivo da PAS, a faixa de autorregulação é extrapolada, permitindo a passagem de fluido pela perda da integridade da barreira hematoencefálica<sup>4</sup> (Figura 1).

Alguns autores especulam outro mecanismo de lesão durante a encefalopatia hipertensiva: no momento em que há aumento da PPC, ocorreria vasoespasmo compensatório que, ao invés de impedir a hiperperfusão, provocaria lesão isquêmica cerebral<sup>5</sup>.

**Aspectos clínicos**

Os pacientes classicamente apresentam história de hipertensão arterial (HA), habitualmente fazendo uso de diversos fármacos anti-hipertensivos. Os pacientes relatam episódios de cefaleia, confusão mental, zumbido, alterações visuais, convulsões, náuseas e vômitos. Alguns sintomas associados a lesões de órgãos-alvo incluem dores torácicas lancinantes por dissecação aórtica, insuficiência cardíaca congestiva, angina, palpitação, arritmia, dispneia e sintomas relacionados à insuficiência renal aguda. Ao exame físico os pacientes podem apresentar papiledema, exsudatos hemorrágicos à fundoscopia, alteração do conteúdo ou nível de consciência, nistagmo, paralisia do VI par craniano; pulsação

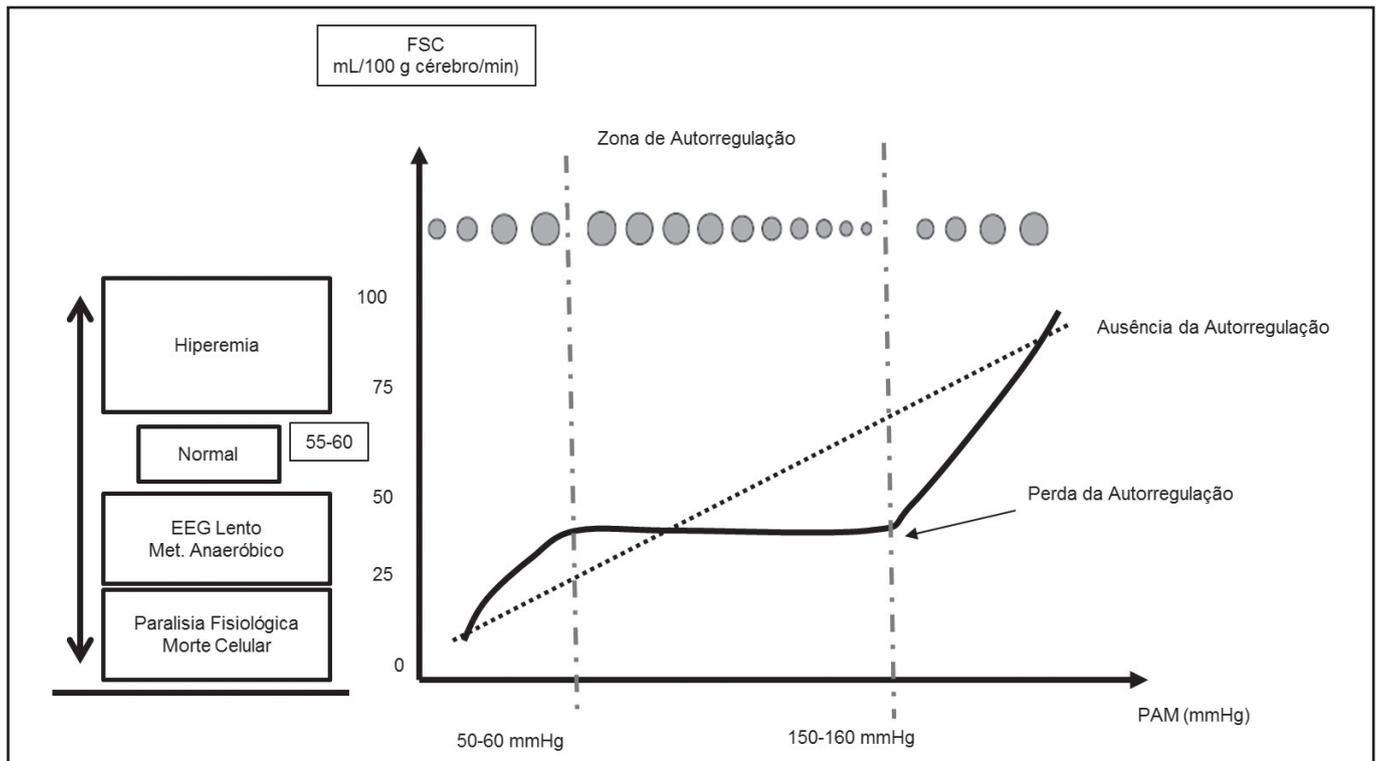


Figura 1 - Mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral.

FSC = fluxo sanguíneo cerebral; PAM = pressão arterial média; EEC = eletroencefalograma.

epigástrica, aumento da turgescência das veias do pescoço, edema periférico, rubor facial, edema pulmonar e estertores crepitantes à ausculta pulmonar<sup>1,2,6</sup>.

### Terapêutica

O objetivo básico é a redução dos níveis pressóricos, o nitroprusiato de sódio é o fármaco de primeira escolha em emergências hipertensivas. Alternativamente, bloqueadores alfa1-adrenérgicos, bloqueadores de canal de cálcio, bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos e vasodilatadores coronarianos são indicados conforme o caso<sup>6</sup>.

### ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA (EHI)

A EHI representa uma grave situação clínica que resulta em hipoperfusão cerebral, acidose e hipóxia, com consequente lesão intraparenquimatosa, muitas vezes irreversível, cursando com elevada morbimortalidade. Em casos mais graves a mortalidade atinge 55% a 75% dos casos, ocorrendo ainda no primeiro mês de evolução. Aqueles que sobrevivem à lesão inicial podem apresentar retardo mental, paralisia cerebral e epilepsia<sup>7</sup>.

### Fisiopatologia

A hipóxia cerebral, bem como a isquemia devido à condições sistêmicas levam a redução da PPC, desencadeando fenômenos lesivos ao encéfalo. O aumento da perfusão cerebral resultante da vasodilatação compensatória representa a resposta cerebral inicial à asfixia (Figura 2). A hipóxia tecidual, bem como a hipercapnia, são estímulos potentes para a vasodilatação. Há aumento de catecolaminas em resposta à hipoperfusão cerebral, promovendo redistribuição da fração de ejeção cardíaca. Nas crianças, no entanto, poucos estudos foram realizados na tentativa de elucidar os valores compreendidos entre PAS e PAD nos processos de autorregulação da perfusão cerebral<sup>8-10</sup>.

Após a falência dos mecanismos compensatórios de perfusão cerebral, a bomba de sódio-potássio ATPase perde sua capacidade de funcionamento resultando num edema citotóxico. A temperatura cerebral diminui com o aumento da liberação de GABA transaminase. Neste momento, inicia-se o processo de apoptose neuronal e ativação da cascata inflamatória. Ocorre aumento da liberação de aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato), ativação dos receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato), AMPA (ácido alfa amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) e cainato, peroxidação lipídica e produção de superóxidos. O resultado dessa lesão bem como as sequelas neurológicas dependerá diretamente do tempo de asfixia, da área acometida e da revascularização precoce. Cerca de 6h à 24h após a lesão inicial, o edema cerebral começa a caracterizar-se. Quando o processo ocorre em idade precoce, os fatores determinantes para sequelas neurológicas incluem os aspectos nutricionais do feto, restrição do crescimento intrauterino e alguma doença de base porventura presente<sup>11</sup>.

### Aspectos clínicos

A Academia Americana de Pediatria em conjunto com o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia definiram asfixia como acidose metabólica (pH < 7,1) verificada no sangue do cordão umbilical; índice de Apgar persistentemente baixo (0-3) no 1º e 5º mi-

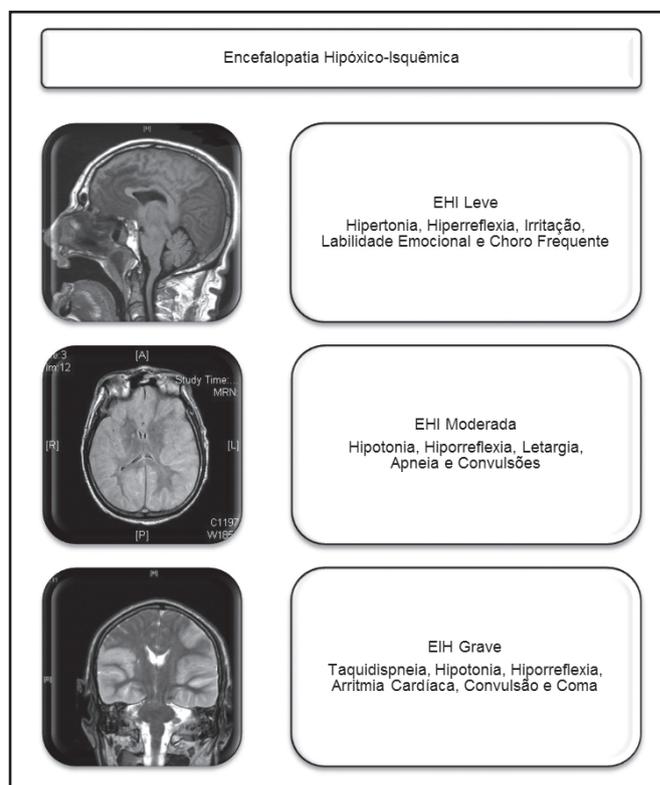


Figura 2 – Classificação dos graus de lesões hipóxicas-isquêmicas EHI = encefalopatia hipóxico-isquêmica.

nutos; sequelas neurológicas neonatais tais como convulsões, coma e hipotonia; envolvimento de múltiplos órgãos (rins, pulmões, fígado, coração e intestinos). Quanto às manifestações físicas, mostram-se diretamente proporcionais à intensidade da hipóxia.

### Diagnóstico

Não há testes específicos laboratoriais para a confirmação diagnóstica. A anamnese e o exame físico são definitivos. Nos primeiros dias de evolução podem-se encontrar diminuição dos níveis séricos de sódio, potássio e cloreto, além da diminuição do volume urinário e ganho de peso, refletindo acidose tubular renal ou secreção inapropriada do ADH. Quanto aos exames de imagem, podem-se ter resultados inconclusivos, desde normais até edema cerebral difuso, áreas de hipodensidades refletindo infarto cerebral. Algumas vezes podem-se visualizar hemorragias intraparenquimatosas ou intraventriculares. Estudos com Doppler transcraniano complementam a investigação tomográfica. Os estudos com ressonância nuclear magnética (RNM) podem ser úteis, bem como a aplicação de estudos de perfusão e difusão cerebral<sup>7-11</sup>.

### Terapêutica

A abordagem inicial deve priorizar a manutenção das vias aéreas, ventilação, circulação e PAS. As convulsões deverão ser tratadas, mesmo quando assintomáticas; somente detectadas ao eletroencefalograma (EEG). Devem-se sempre atentar para o cuidado em não hiperventilar o paciente devido à hipoperfusão consequente a tal manobra. Algumas vezes será necessária a utilização de fár-

macos vasoativos tais como noradrenalina ou dobutamina para manutenção pressórica. Evitar hiper ou hipoglicemia<sup>12,13</sup>. Sempre observar os sinais de hipertensão intracraniana, tratando-a rapidamente. Alguns estudos têm mostrado o benefício da hipotermia, em torno de 3-4° C abaixo da temperatura corpórea. A hipotermia parece diminuir o metabolismo cerebral, reduzindo assim a produção de espécies reativas de oxigênio, a secreção exacerbada de neurotransmissores excitatórios, a taxa de apoptose e a permeabilidade capilar<sup>13,14</sup>.

## ENCEFALOPATIAS METABÓLICAS

### Encefalopatia de Hashimoto (EH)

EH é o termo utilizado para descrever uma rara encefalopatia, aparentemente autoimune, responsiva à utilização de corticosteroides, caracterizada por elevados títulos de anticorpos antitireoperoxidase detectados no líquido, frequentemente sem alterações da glândula tireoide. Esta condição é mais comum em mulheres (5:1), observada em todas as faixas etárias, podendo estar associada a doenças da tireoide, ao lúpus eritematoso sistêmico, ao diabetes *mellitus* tipo 1 e à síndrome de Sjögren<sup>15,16</sup>.

### Fisiopatologia

Alguns autores sugerem que uma vasculopatia intracraniana pode ter um papel etiológico. Há infiltrados linfocíticos perivasculares associados à gliose no córtex, nos núcleos da base, no tálamo e no hipocampo bem como infiltração linfocítica em vênulas leptomeníngeas do tronco encefálico<sup>17,18</sup>.

### Aspectos clínicos

As alterações do nível de consciência bem como do conteúdo da consciência (> 80% dos pacientes) podem estar associadas à falta de atenção, alteração cognitiva, agitação, letargia e alterações da personalidade (alterações do humor e psicose). Cerca de 60% a 70% dos pacientes podem apresentar convulsões (parcial ou focal simples motora ou ainda generalizada), crises parciais complexas e até estado de mal epiléptico. Um terço dos pacientes apresentam mioclonias e tremores, associados ou não a cefaleias e distúrbios da marcha<sup>18-20</sup>.

### Diagnóstico

Em geral, estes pacientes apresentam marcadores de resposta inflamatória aguda discretamente elevada. Os níveis de hormônios tireoidianos estão normais ou podem caracterizar hipotireoidismo subclínico. Marcadores autoimunes podem sugerir o diagnóstico, tais como fator antinuclear (FAN), anti-ENA (anticorpos antiantígenos nucleares extraíveis), fator reumatoide (FR) e anticorpos anti-gliadina. A detecção de anticorpos antitireoide sugere a EH: a presença de anticorpos anti-TSH, anti-TPO (tireoperoxidase) e ou anti-TG (tireoglobulina) parecem explicar a fisiopatologia da doença. Na EH o marcador mais fidedigno é a presença da anti-TPO. Alguns autores sugerem que o anticorpo anti-alfaenolase pode ser um marcador da EH<sup>17,19</sup>. Ao exame de líquido, em mais de 80% dos pacientes, encontram-se hiperproteínorraquia e pleocitose linfocítica moderada. A tomografia computadorizada (TC) de crânio pode revelar atrofia e alterações da substância branca periventricular<sup>17,19-21</sup>.

### Terapêutica

A grande maioria dos pacientes portadores de EH responde a corticoterapia em doses elevadas. A ausência de resposta sugere o diagnóstico de outras doenças neurodegenerativas. A terapia preconizada tem sido a administração de prednisona (1-2 mg/kg/dia) por curto período. Alguns pacientes, no entanto, necessitam de tratamento prolongado para remissão dos sintomas. A melhora clínica evidencia-se, geralmente, em torno de 4-6 semanas após o início do tratamento. Em raras situações onde a corticoterapia não se mostra eficaz, alguns autores relatam a utilização de azatioprina, imunoglobulina por via venosa e plasmaférese como alternativas<sup>17,19,20</sup>.

## ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

As encefalopatias hepáticas são complicações graves e frequentes das cirroses. Nos últimos anos, a compreensão da fisiopatologia dessa doença trouxe uma série de novas propostas terapêuticas<sup>22,23</sup>.

### Fisiopatologia

De acordo com a gravidade dos sintomas neurológicos, a encefalopatia hepática é classificada em **episódica** (anteriormente “aguda”), **persistente** (anteriormente “crônica”) ou **mínima** (anteriormente “subclínica”). De acordo com a doença hepática de base, ainda poderá ser classificada em tipo A (associada à insuficiência hepática aguda), tipo B (associada ao bypass porto-sistêmico na ausência de doença hepática intrínseca) ou tipo C (associada à cirrose)<sup>24</sup>. A doença é causada pela incapacidade do fígado metabolizar substâncias que atingirão o cérebro e causarão lesão ao parênquima. A amônia continua sendo o principal fator responsável pela patogênese da encefalopatia. A amônia é originada no intestino (via componentes nitrogenados da dieta; desaminação da glutamina e quebra da ureia presente na flora local) sendo o foco terapêutico na doença cérebro-hepática: por exemplo, fármacos que inibam a glutaminase (enzima que aumenta a concentração de amônia via desaminação da glutamina) tais como a neomicina, são benéficos nessas situações<sup>25</sup>. O controle dos níveis de amônia também ocorre nos rins, de tal forma que a expansão plasmática levará à maior excreção de ureia, diminuindo a intensidade da encefalopatia. Alguns outros fatores que aumentam a amônia sérica precipitam a encefalopatia hepática (Figura 3). Além da amônia, outros fatores são desencadeadores da doença: nas encefalopatias episódicas em vigência de cirrose, questiona-se o papel da inflamação – há elevação dos marcadores de resposta inflamatória aguda e citocinas (responsáveis pelo edema astrocitário in vitro – exacerbados também por hiponatremia e benzodiazepínicos) nessa condição. Possivelmente, as alterações vasculares cerebrais propiciam um aumento da PPC com maior atuação da amônia sobre o tecido nervoso. Outra hipótese aponta para o metabolismo anormal de neurotransmissores, promovendo neurotoxicidade e estresse oxidativo com disfunção mitocondrial. Após a interação entre o glutamato e seus receptores pós-sinápticos, os astrócitos recebem o excesso de glutamato originado da fenda sináptica. Nos astrócitos o glutamato é convertido à glutamina onde uma molécula de amônia é incorporada à molécula produzindo novamente o glutamato, sendo incorporado à vesícula pré-sináptica. O excesso de amônia afeta diretamente as sinapses glutamatérgicas, causando diversos sintomas atribuídos à encefalopatia hepática.



revela um padrão típico nas encefalopatias metabólicas, incluindo a diminuição ou perda das ondas alfa, desorganização e picos intermitentes de ondas teta e delta, com lentificação generalizada da atividade cortical. Exames de potencial evocado podem revelar prolongamento da latência no córtex visual. Os testes cognitivos mostram-se alterados na grande maioria dos pacientes<sup>31,32</sup>.

## ENCEFALOPATIA DE WERNICKE-KORSAKOFF (EWK)

Em 1881, Carl Wernicke descreveu uma doença cursando com oftalmoplegia, ataxia e confusão mental em três pacientes. À necropsia Wernicke encontrou lesões hemorrágicas puntiformes em torno do III e IV ventrículo e aqueduto do mesencéfalo. O termo EWK descreve assim, a presença dessa tríade clássica; quando houver persistência do déficit de memória e do aprendizado, caracteriza-se a EWK. Clinicamente, o estado confusional agudo ou subagudo observado é reversível, enquanto que a persistência dos sintomas confusionais está associada à demência irreversível<sup>15</sup>.

### Fisiopatologia

A deficiência de tiamina (vitamina B1) é a responsável pelas manifestações clínicas da encefalopatia. A utilização abusiva de álcool, vômitos persistentes (gravidez, neoplasias gástricas, obstruções intestinais e cirurgias bariátricas), desnutrições, neoplasias, tuberculose sistêmica, uremia, síndrome da imunodeficiência adquirida e o baixo nível socioeconômico estão diretamente relacionados à doença. Doenças psiquiátricas tais como anorexia nervosa e esquizofrenia, podem predispor ao déficit de vitamina. O álcool interfere ativamente no processo de absorção gastrointestinal, além de predispor a doenças crônicas hepáticas, reduzindo assim a ativação da tiamina pirofosfato depletando o estoque de tiamina hepática. A tiamina é necessária nos mecanismos de condução axonal dos neurônios colinérgicos e serotoninérgicos. Duas ou três semanas com níveis diminuídos de tiamina são suficientes para lesões neuronais: alterações do gradiente osmótico e mudanças metabólicas relacionadas ao consumo de glicose<sup>16,33</sup>.

### Aspectos clínicos

O paciente relata sintomas oculares e visuais, tais como diplopia, dor ocular e estrabismo. Outras anormalidades podem ser observadas: ataxia, desequilíbrio, rebaixamento do nível de consciência, apatia, alucinação, agitação e confabulação. Ao exame físico pode estar presente a tríade clássica: oftalmoplegia extrínseca, ataxia e confusão mental, presente em 16% a 38% dos pacientes. Quanto à oftalmoplegia, o paciente pode apresentar nistagmo horizontal e vertical; paralisia do VI par craniano bilateralmente, porém, geralmente assimétrica acompanhada por diplopia e estrabismo convergente; paralisia do olhar conjugado, pupilas mióticas não fotorregentes; ptose e papiledema (muito raro). Quanto à alteração do conteúdo da consciência (presente em 90% dos pacientes), encontram-se alterações do humor, tremores vocais, apatias, estupor, ideação suicida, inabilidade para soletrar e desorientação têmporo-espacial. A amnésia de Korsakoff é encontrada em pequena proporção de pacientes cursando com amnésias anterógradas e retrógradas associadas às confabulações. Alguns autores descrevem outros sintomas presentes tais como hipotermia, neuropatias periféricas presente em até 80% dos pacientes, disfunção cardiovascular, taquicardia, síncope e hipotensão postural<sup>33-36</sup>.

### Diagnóstico

Dosagem de tiamina sérica confirma a encefalopatia. O diagnóstico diferencial é um desafio na EWK. Psicose, *delirium*, *delirium tremens*, hipoglicemia, distúrbios eletrolíticos, doença de Alzheimer, epilepsias, concussões cerebrais, encefalites e neoplasias deverão ser descartadas. A RNM do encéfalo contrastada demonstra lesões agudas na região dorso medial do tálamo, regiões periaquedutais, periventriculares (III ventrículo), corpos mamilares e medula dorsal<sup>35,37</sup>.

### Terapêutica

A EWK constitui uma **emergência clínica**, exigindo diagnóstico rápido e tratamento imediato. A administração de tiamina parenteral (100 mg) constitui-se na intervenção terapêutica de escolha. O tratamento precoce pode rapidamente reverter os sintomas neurológicos, com melhora da ataxia e do estado confusional, prevenindo a demência de Korsakoff. A correção eletrolítica dirigida principalmente aos níveis de potássio e magnésio deverá ser realizada após administração de tiamina. A administração de glicose na ausência de tiamina, ainda muito realizada na prática clínica, pode precipitar a EWK<sup>38</sup>.

## ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA

Os estudos epidemiológicos mostram que o trauma é uma das principais causas de morbimortalidade, sendo o terceiro colocado em mortalidade geral no Brasil, apresentando maior gravidade quando considerado o traumatismo cranioencefálico (TCE), seja por esportes de contato ou por acidentes. O TCE pode cursar com hemorragias intracranianas, hematomas, dissecação carotídea ou vertebral, concussões e lesões axonais difusas; o TCE por esporte de contato, cronicamente, cursa com demência, aumentando o risco para doenças neurodegenerativas. Millspaugh em 1937 descreveu uma condição clínica que ele denominou como *dementia pugilistica*, referindo-se a traumas cranianos de repetição em lutadores de boxe, com efeito, cumulativo<sup>39-41</sup>.

### Fisiopatologia

Os achados macroscópicos referem-se a alterações do septo pelúcido, com presença de fenestrações e *cavum* amplo, associado à atrofia cerebelar. Microscopicamente, há relatos de perda de células de Purkinje cerebelares, degeneração e perda de células da substância negra, presença de emaranhados neurofibrilares espalhados pelo córtex e tronco encefálico, envolvendo principalmente o úncus do lobo temporal, complexo amigdalóide e giros para-hipocampal e fusiforme. A encefalopatia traumática progressiva crônica possui particular semelhança com a doença de Alzheimer no que diz respeito à distribuição hipocampal dos depósitos beta-amilóides; microscopicamente também se assemelha muito com a esclerose lateral amiotrófica associada à doença de Parkinson se for considerado o padrão laminar de distribuição dos emaranhados neurofibrilares. Em resumo, diversos estudos comprovam a relação entre o TCE crônico e o depósito de emaranhados neurofibrilares, bem como ao acúmulo de proteína TAU (presente na demência frontotemporal) e a degeneração da substância negra<sup>40,41</sup>.

### Aspectos clínicos

O início dos sintomas geralmente apresenta-se com síndromes motoras (cerebelares e piramidais). Com a evolução da doença e seu efeito cumulativo observam-se síndromes extrapiramidais, cognitivas e comportamentais. Estados amnésicos, demência, desorientação têmporoespacial, alteração de personalidade com ataques de raiva e a síndrome do ciúme mórbido, geralmente apresentam-se numa etapa mais avançada da doença. A encefalopatia pode ser desencadeada por um golpe de forte intensidade. Avaliações neuropsicológicas frequentemente diagnosticam alterações como anomia, desinibição, dificuldade em elaborar o raciocínio, alentecimento da mão esquerda e perseveração. Dentre os diagnósticos diferenciais devem ser investigados hematomas subdurais crônicos, doenças cerebrovasculares, hidrocefalia de pressão normal, alterações cerebrais originadas pelo alcoolismo, doenças de Alzheimer e Parkinson<sup>40,42</sup>.

### ENCEFALOPATIA TÓXICA

O cérebro é extremamente suscetível a lesões por intoxicações químicas. A formação de radicais livres propicia a quebra da BHE, danificando o parênquima cerebral. Dentre as substâncias que promovem lesões químico-tóxicas ao sistema nervoso estão: pesticidas, solventes, antibióticos (como cefalosporinas, quinolonas e carbapenêmicos), anticonvulsivantes (lamotrigina, alprazolam, vigabatrina, topiramato e ácido valpróico), álcool, cocaína, neurolépticos, aciclovir, compostos orgânicos voláteis e hidrocarbonetos. A vulnerabilidade cerebral ocorre devido a alguns fatores: anatomia das fibras nervosas, redução do metabolismo das espécies reativas de oxigênio e elevada taxa metabólica do tecido nervoso<sup>43,44</sup>.

### Fisiopatologia

Diversos derivados petroquímicos podem causar lesão cerebral quando o paciente se expõe cronicamente. A elevada taxa metabólica do tecido nervoso propicia uma condição de maior suscetibilidade aos agentes tóxicos. Substâncias lipossolúveis atravessam diretamente a BHE atingindo o parênquima cerebral e as células da glia<sup>45</sup>. Os componentes tóxicos, ao serem metabolizados (reações das fases I e II), geram espécies reativas de oxigênio aumentando a lesão à BHE, bem como às células nervosas. A exposição a agentes tóxicos desencadeia a formação de anticorpos dirigidos contra o sistema nervoso central, bem como à estrutura responsável pela transmissão neuromuscular, aumentando o risco para doenças neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer e esclerose lateral amiotrófica<sup>46</sup>. Achados no exame de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) revelaram que nas condições de encefalopatia tóxica há redução de fluxo sanguíneo cerebral e formação de lesões isquêmicas cerebrais aumentando a lesão neuronal<sup>47,48</sup>. As substâncias inaladas atingem diretamente o sistema límbico, hipotálamo e hipófise, alterando as funções da tireoide, suprarrenal e das gônadas, adicionalmente<sup>49</sup>.

### Aspectos clínicos

Alguns sintomas são mais frequentes e os pacientes podem apresentar cefaleia, fadiga, mal estar, alterações do equilíbrio, amnésia (envolvendo tanto memória de curta como de longa duração), cacosmia,

parkinsonismo, *delirium*, convulsões, alucinações, psicose, parestesias, tremores, coreoatetose, alterações do humor e da personalidade. O tratamento deverá ter como objetivo a neutralização do agente desencadeador: antídotos, suplementos nutricionais, lavagem gástrica, manutenção adequada do equilíbrio acidobásico e hidratação<sup>43</sup>.

### CONCLUSÃO

Reunir as mais frequentes causas de encefalopatias é um desafio. São muitas as doenças que podem se apresentar com sintomas de encefalopatia. Os diversos estudos na literatura abrangem de forma independente cada uma das causas de encefalopatias, discutindo sua fisiopatologia, diagnóstico, manuseio clínico e prognóstico. Neste estudo foram compiladas as informações referentes às mais frequentes encefalopatias observadas na clínica médica e discutidas, de forma sucinta, alguns dos mais importantes aspectos referentes à fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento dessas doenças. Em comum a todas estas formas etiológicas, destacam-se a gravidade e o potencial de lesão ao sistema nervoso central<sup>50,51,52</sup>.

### REFERÊNCIAS

1. Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin*. 2006;24(1):135-46.
2. Frohlich ED. Target organ involvement in hypertension: a realistic promise of prevention and reversal. *Med Clin North Am*. 2004;88(1):1-9.
3. Heaton EB, Brust JC, Feinfeld DA, et al. Hypertensive encephalopathy and the neurologic manifestations of malignant hypertension. *Neurology*. 1982;32(2):127-32.
4. Chou WH, Messing RO. Hypertensive encephalopathy and the blood-brain barrier: is sigma PKC a gatekeeper? *J Clin Invest*. 2008;118(1):17-20.
5. Immink RV, van den Born BJ, van Montfrans GA, et al. Impaired cerebral autoregulation in patients with malignant hypertension. *Circulation*. 2004;110(15):2241-5.
6. Pancioli AM. Hypertension management in neurologic emergencies. *Ann Emerg Med*. 2008;51(3 Suppl):S24-7.
7. Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999;30(2):107-34.
8. Depp R. Perinatal asphyxia: assessing its causal role and timing. *Semin Pediatr Neurol*. 1995;2(1):3-36.
9. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9460):663-70.
10. Papile LA, Rudolph AM, Heymann MA. Autoregulation of cerebral blood flow in the preterm fetal lamb. *Pediatr Res*. 1985;19(2):159-61.
11. Rivkin MJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the term newborn. *Neuropathology, clinical aspects, and neuroimaging*. *Clin Perinatol*. 1997;24(3):607-25.
12. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33(10):696-705.
13. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1574-84.
14. Simon NP. Long-term neurodevelopmental outcome of asphyxiated newborns. *Clin Perinatol*. 1999;26(3):767-78.
15. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):442-55.

16. Kesler A, Stolovitch C, Hoffmann C, et al. Acute ophthalmoplegia and nystagmus in infants fed a thiamine-deficient formula: an epidemic of Wernicke encephalopathy. *J Neuroophthalmol.* 2005;25(3):169-72.
17. Ferraci F, Bertinato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J. Neurol Sci.* 2004;217(2):165-8.
18. Brusa L, Panella M, Koch G, et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with musical hallucinosis. *J Neurol.* 2003;250(5):627-8.
19. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol.* 2003;60(2):164-71.
20. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's Encephalopathy. *CNS Drugs.* 2007;21(10):799-810.
21. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy: *Lancet.* 1966;2(7462):512-4.
22. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic of the working party at the 11<sup>th</sup> World Congresses of Gastroenterology, Vienne 1998. *Hepatology.* 2002;35(3):716-21.
23. Shawcross DL, Damink SW, Butterworth RF, et al. Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same. *Metab Brain Dis.* 2005;20(3):169-79.
24. Romero-Gomez M. Role of phosphate-activated glutaminase in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2005;20(4):319-25.
25. Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, et al. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol.* 1994;368:124-34.
26. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology.* 2006;44(4):788-94.
27. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic Encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):71-80.
28. Amodio P, Gatta A. Neurophysiological investigation of hepatic encephalopathy. *Metab Brian Dis.* 2005;20(4):369-79.
29. Biasioli S, D'Andrea G, Feriani M, et al. Uremic encephalopathy: an up gating. *Clin Nephrol.* 1986;25(2):57-63.
30. Biasioli S. Neurologic aspects of dialysis. In: Nissenson A, Fine R, (editors). *Clinical dialysis.* 2005. p. 855-76.
31. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107(1):1-16.
32. Moe SM, Sprague SM. Uremic encephalopathy. *Clin Nephrol.* 1994;42(4):251-6.
33. Alcaide ML, Jayaweera D, Espinoza L, et al. Wernicke's encephalopathy in AIDS: a preventable cause of fatal neurological deficit. *Int J STD AIDS.* 2003;14(10):712-3.
34. Ueda K, Takada D, Mii A, et al. Severe thiamine deficiency resulted in Wernicke's encephalopathy in a chronic dialysis patient. *Clin Exp Nephrol.* 2006;10(4):290-3.
35. Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, et al. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(7):1328-31.
36. Singh S, Kumar A. Wernicke encephalopathy after obesity surgery: a systematic review. *Neurology.* 2007;68(11):807-11.
37. Fei GQ, Zhong C, Jin L, et al. Clinical characteristics and MR imaging features of nonalcoholic Wernicke encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(1):164-9.
38. Hack JB, Hoffman RS. Thiamine before glucose to prevent Wernicke encephalopathy: examining the conventional wisdom. *JAMA.* 1998;279(8):583-4.
39. Critchley M. Medical aspects of boxing, particularly from neurological standpoint. *Br Med J.* 1957;1(5015):357-62.
40. Areza-Feregyveres R, Caramelli P, Nitirini R. Encefalopatia traumática crônica do baxeador (dementia pugilística). *Rev Psiqu Clin.* 2004;32(1):17-26.
41. Jafari SS, Maxwell WL, Neilson M, et al. Axonal cytoskeletal changes after non-disruptive axonal injury. *J Neurocytol.* 1997;26(4):207-21.
42. Quirino CJ, Oliveira AM. Sintomas parkinsonianos, cerebelares, psicóticos e demenciais em ex-pugilista. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59(2-A):283-5.
43. Meydani M. Antioxidants and cognitive function. *Nutr Rev.* 2001;59(8 Pt 2):S75-S82.
44. Rasmussen H. Risk of encephalopathy amongst retired solvent-exposed workers. *J Occ Med.* 1985;27(8):581-5.
45. Bruhn P. Prognosis in chronic toxic encephalopathy: a two-year follow-up study in 26 house painters with occupational encephalopathy. *Acta Neurol Scand.* 1981;64(4):259-72.
46. Simonian NA, Coyle JT. Oxidative stress in neurodegenerative disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996;36:83-106.
47. Callender T. Evaluation of chronic neurological sequelae after acute pesticide exposure using SPECT brain scan. *J Toxicol Environ Health.* 1995;41(3):275-84.
48. Sun A, Chen Y. Oxidative stress and neurodegenerative disorders. *J Biomed Sci.* 1998;5(6):401-14.
49. Savolainen H. Some aspects of the mechanisms by which industrial solvents produce neurotoxic effects. *Chem Biol Toxicol.* 1977;18(1):1-10.
50. Perazzo JC, Tallis S, Delfante A, et al. Hepatic encephalopathy: an approach to Its multiple pathophysiological features. *World J Hepatol.* 2012;4(3):50-65.
51. Gavett BE, Stern RA, McKee AC. Chronic traumatic encephalopathy: a potential late effect of sport-related concussive and subconcussive head trauma. *Clin Sports Med.* 2011;30(1):179-89.
52. Kinney HC, Volpe JJ. Modeling the encephalopathy of prematurity in animals: the important role of translational research. *Neurol Res Int.* 2012;ID295389.

# O processo de tomada de decisão na prática clínica: a medicina como estado da arte\*

## *The decision making process in clinical practice: medicine as a state of the art practice*

Guilherme Almeida Rosa da Silva<sup>1</sup>

\*Recebido do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Tomar uma decisão constitui um processo pelo qual se escolhe uma ou algumas ações dentre várias possíveis. A escolha é baseada em um conjunto de informações que levam ao intelecto a processar probabilidades de desfecho optando pela mais aprazível ou de maior chance de sucesso. A propedêutica médica está reforçada no século XXI pelos instrumentos de apoio às decisões informatizadas que visam reduzir a incerteza diagnóstica e terapêutica. Apesar dos esforços, ainda não foi totalmente decifrado a forma como o médico exerce suas decisões.

**CONTEÚDO:** Serão discutidos os aspectos da prática da medicina com abordagem sobre como as decisões são tomadas no ambiente médico. A discussão será baseada no conceito das heurísticas, sistemas epidemiológicos, sistemas informatizados de apoio às decisões, Medicina Baseada em Evidências, Medicina Baseada em Experiência e Medicina Baseada em Preferências.

**CONCLUSÃO:** O processo de tomada de decisão na prática clínica e o pensamento médico vem sendo pouco discutidos e valorizados. A visualização da tomada de decisão como meramente intuitiva desvaloriza um processo tão nobre e apaixonante. É de extrema importância para a classe médica adquirir uma autoconsciência de sua prática a fim de detectar os erros que a leva ser alvo de processos pelos pacientes e para que haja redução das incertezas.

**Descritores:** Heurística, Medicina do século XXI, Processo de tomada de decisão, Propedêutica.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Making a decision is a process by which one chooses one or a few of several possible actions. The choice is based on a set of information that leads the individual to process outcome probabilities, opting for the more pleasant or that with greater chance of success. In the twenty-first century, medical propedeutics, consisting of medical history, physical examination and laboratory tests, is supported by computed decision instruments aimed at reducing uncertainty about the diagnosis and treatment. Despite of our best efforts, we cannot fully decipher how a doctor takes his decisions.

**CONTENTS:** We will discuss aspects of the practice of medicine approaching how decisions are made in the medical environment. The discussion will be based on the concept of heuristics, epidemiological systems, and computed-supported decision making, Evidence-Based Medicine, Experience-Based Medicine and Preference-Based Medicine.

**CONCLUSION:** Decision making process in clinical practice, and medical thinking, have been little discussed and valued. The view of decision making as merely intuitive devalues such a noble and passionate process. It is extremely important for physicians to have self-awareness of their practice in order to detect errors that lead the patients to sue them, and to reduce the degree of uncertainty.

**Keywords:** Decision-making process, Heuristics, Propedeutics, Twenty-first century medicine.

### INTRODUÇÃO

Tomar uma decisão constitui um processo pelo qual se escolhe uma ou algumas ações dentre várias possíveis<sup>1</sup>. A escolha é baseada em um conjunto de informações que levam o intelecto a processar probabilidades de desfecho optando pela mais aprazível ou de maior probabilidade de sucesso<sup>2</sup>.

O processo de tomada de decisão na prática clínica é a mecânica aplicada pelo médico de modo a resolver um problema com base no seu conhecimento prático e teórico. A propedêutica clássica, composta pela anamnese, exame físico e exames complementares, está reforçada no século XXI pelos instrumentos de apoio às decisões informatizadas que visam reduzir o grau de incerteza em relação ao diagnóstico e a terapia, aumentando a probabilidade de um melhor desfecho dos casos<sup>3</sup>.

Na medicina atual, é rotineiro desprezar as habilidades intelectuais do médico em detrimento aos grandes estudos randomizados, das diretrizes e da medicina baseada em evidências (MBE). Tal fe-

1. Membro e Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica. Mestrando em Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz/Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/IOC). Rio de Janeiro, RJ. Professor Auxiliar de Semiologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Apresentado em 23 de fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 21 de agosto de 2012.

Conflito de interesses: Nenhum – Fontes de fomento: Nenhuma

Endereço para correspondência:

Dr. Guilherme Almeida Rosa da Silva

Rua Mariz e Barros, 775 – Tijuca

20270-004 Rio de Janeiro, RJ.

Fones: 55 (21) 2254-4759 – 8186-8189

E-mail: drguialmeida@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

nômeno é corroborado pelo fato dos estudos clínicos analisarem muito mais como os médicos deveriam tomar decisões por meio de algoritmos do que avaliam como de fato estes profissionais realmente as decidem<sup>3</sup>.

Mesmo com a ascensão tecnológica e informativa da medicina, o número de processos por erros médicos não param de aumentar. As falhas técnicas e os erros de diagnóstico são as causas de erros mais frequentes, seguidas das falhas de organização. Tal fato ocorre pela falta de cultura dos profissionais de saúde em relação à gestão do inesperado, oscilações, incidentes e relações interpessoais. Nestas situações, a preocupação com a falha deveria ser sempre lembrada devido à complexidade dos procedimentos clínicos<sup>4</sup>.

Foram consultados os bancos de dados da Pubmed, Google Scholar e Scielo, bem como revistas científicas indexadas pelos descritores: medicina baseada em evidências (MBE), propedêutica, processo de tomada de decisão e heurística. Capítulos de livros texto sobre o tema também foram consultados.

O objetivo deste estudo foi buscar as fases do processo de tomada de decisão na prática clínica, proporcionar um desenvolvimento lógico no processo diagnóstico e terapêutico, reduzir as taxas de erro, evitar o desperdício com terapias mal sucedidas e exames desnecessários, projetar o futuro da “arte da medicina” e debater a real aplicabilidade da MBE.

## A PROPEDÊUTICA

É o preparo de um aluno para exercer uma arte ou ciência. A propedêutica médica, além disso, constitui-se das estratégias básicas aplicadas pelo clínico para a obtenção de informações sobre os sintomas do paciente via comunicação verbal (anamnese), observação de sinais através da inspeção ou através de manobras semiológicas (exame físico), previamente ao uso de recursos tecnológicos para complementação diagnóstica (exames complementares)<sup>5</sup>.

Através dela inicia-se o elo da relação entre o médico e o paciente através do contato verbal e físico, além dos questionamentos pelo atendente quanto às necessidades físicas, mentais, sociais, legais e espirituais do atendido. Este processo demanda tempo e atenção bilateralmente e encontra-se alijado pela pressa, impaciência e demanda financeira dos novos tempos<sup>6</sup>.

## PROCESSO DE FORMULAÇÃO DE HIPÓTESES

O processo de formulação de hipóteses e diagnósticos diferenciais constitui o *El dorado* da prática médica. Os dados individuais obtidos pela anamnese e exame físico devem ser agrupados parcimoniosamente em um diagnóstico sindrômico, topográfico ou etiológico que justifique todas as manifestações clínicas. Apesar de todos os recursos disponíveis sempre persistirá a incerteza quanto ao diagnóstico, sendo o foco do clínico a utilização de recursos para redução das dúvidas<sup>7</sup>.

Invariavelmente, o processo de tomada de decisão diagnóstica envolverá fatores dinâmicos, tais como o surgimento de novos sinais e sintomas, informações coletadas de forma incompleta, de difícil acesso ou pela escassez de recursos tecnológicos que aumentarão a incerteza sobre o caso. O processo seletivo, que visa reduzir a incerteza e simplificar raciocínios complexos sobre os diagnósticos que preenchem elegantemente os requisitos estabe-

lecidos pela história clínica e exame físico, é conhecido como atalhos cognitivos ou heurísticos. Os atalhos cognitivos dependem do conhecimento profundo da epidemiologia, da história natural das doenças e do conceito que os estereótipos em medicina não são absolutos em suas manifestações<sup>8</sup>.

A aplicação dos métodos heurísticos reduz o fenômeno descrito pela “racionalidade limitada”, descrita por Simon em 1955 e 1956, que as pessoas buscam soluções para os problemas que satisfaçam suas aspirações. Médicos especialistas tendem a formular diagnósticos dentro de suas especialidades e, com certa frequência, aventam doenças raríssimas em pacientes comuns. Esta situação é comumente vista dado à tendência de especialização dos profissionais em detrimento da prática generalista. No momento atual, para os generalistas restantes, soluções simples e que demandam menor tempo de atenção seriam inconscientemente procuradas. Esta situação relaciona-se a insatisfação com a remuneração e desejo de atender o maior número de pacientes no menor tempo possível<sup>9</sup>.

A heurística de ancoragem e ajustamento é uma tomada de decisão rápida e baseada em uma aproximação do resultado que indicará um ponto de partida por parte do médico. Pode-se dizer que se trata de um resultado inicial e preliminar que será ajustado conforme mais informações sejam adicionadas. Um bom exemplo de ancoragem é o processo de uma anamnese dirigida praticada por um clínico experiente que irá guiar suas perguntas com base em uma âncora ou suspeição inicial, o que reduz o tempo de investigação. Está amplamente sujeita a vieses, tendo em vista que o entrevistador pode de forma inconsciente guiar o discurso do paciente em direção ao diagnóstico âncora. Com o intuito de reduzir vieses, os clínicos inexperientes ou alunos devem ser treinados inicialmente para uma anamnese sistemática, que demanda maior tempo, e ir desenvolvendo o método de ancoragem conforme forem adquirindo experiência<sup>10,11</sup>.

A heurística de representatividade é o processo comparativo entre a descrição da história natural da doença e as manifestações apresentadas pelo paciente, pressupondo que haja parcimoniosamente apenas um único diagnóstico. Esse atalho cognitivo permite descartar grande maioria das etiologias, restando apenas poucas opções viáveis. Entretanto, esse processo além de muito útil pode ser convertido em sérios equívocos. Não há um paciente no mundo que seja perfeitamente igual a outro. Sendo assim, por mais semelhante que os sinais e sintomas sejam comparados à história natural de uma doença sempre haverá algum grau de incerteza. Outra falha do método é a presença da “falácia da conjunção”, em que o senso comum acredita que a presença da combinação de dois eventos seja mais frequente do que a explicação por um único evento. O princípio da parcimônia mostra que se devem buscar um diagnóstico que unifique todos os sinais e sintomas do paciente. Entretanto, na medicina do século XXI, com os avanços nos transplantes de órgãos, a epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), sobrevida dos pacientes oncológicos e o uso mais frequente de imunossuppressores, torna-se menos improvável que esteja enfrentando mais de um diagnóstico presente no quadro clínico do paciente<sup>7,12</sup>.

Para aumentar a seletividade, utiliza-se a heurística de disponibilidade que se apodera de dados epidemiológicos estatísticos e do acesso às histórias semelhantes já presenciadas pelo profissional.

Formam-se quatro grupos de doenças: as manifestações comuns de doenças comuns, as manifestações incomuns de doenças incomuns, as manifestações comuns de doenças incomuns e as manifestações incomuns de doenças incomuns. Desta forma, o tempo aplicado no estudo da teoria e dispensado na prática clínica oferece seu retorno ao médico no que se chama de experiência. A prática e a teoria são processos interdependentes para exercer uma prática clínica eficaz. A memória de longo prazo da teoria estudada é acessada de forma mais realista e concreta quando um componente de interesse, emotivo ou presenciado esteve associado ao tema estudado<sup>13</sup>.

## INFLUÊNCIAS NA TOMADA DE DECISÃO

O uso dos atalhos heurísticos pode proporcionar uma redução satisfatória no grau de incerteza sobre o diagnóstico principal. Entretanto existem outras condições que aumentam ou reduzem a probabilidade do acerto diagnóstico e terapêutico. Estas condições podem ser sintetizadas em: fatores inerentes ao médico, paciente e ao ambiente da assistência<sup>3</sup>.

Os fatores inerentes ao médico englobam características além de sua formação técnica e prática. Estão envolvidos fatores como o desgaste físico e mental por rotinas extenuantes de trabalho, autoconfiança, desmotivações pessoais e questões financeiras que podem acarretar em consultas apressadas. Sob a forma mais grave, pode culminar nos 12 estágios da síndrome de Burnout (necessidade de se afirmar, dedicação intensificada, descaso com as necessidades pessoais, recalque de conflitos, reinterpretação dos valores, negação de problemas, recolhimento, mudanças evidentes de comportamento, despersonalização, vazio interior, depressão e colapso físico e mental). Cerca de 30% a 40% dos médicos dos Estados Unidos estão em algum estágio de Burnout, o que pode gerar aumento no número de erros médicos, excesso na indicação de exames e comprometimento da relação médico-paciente<sup>14,15</sup>.

Os fatores inerentes ao paciente se devem basicamente ao grau de capacidade de informar seus sintomas de modo preciso e de entender o tratamento e posologia propostos pelo médico, o que nem sempre é uma tarefa simples. Pacientes de baixa instrução, com doenças psiquiátricas, portadores de demência ou simuladores podem oferecer dificuldades ao clínico na obtenção e confiabilidade dos dados da anamnese e exame físico. Este grupo de pessoas exige uma linguagem compreensível e direcionada aos pontos-chaves da intervenção terapêutica<sup>16</sup>.

Os fatores inerentes ao ambiente envolvem basicamente a presença de recursos humanos para apoio multidisciplinar, tal como pareceres aos nutricionistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, especialistas clínicos e associados aos recursos tecnológicos de exames complementares específicos. A escassez destes recursos aumenta o grau de incerteza em relação ao diagnóstico e sobrecarrega os fatores negativos relacionados ao médico<sup>17</sup>.

Os três níveis acabam por interagir, amplificando ou atenuando as influências uns dos outros sobre a prática médica. Um bom processo diagnóstico e terapêutico que trará satisfação ao paciente e ao médico dependerá desta pirâmide (médico, paciente e ambiente). Isto constituirá uma boa relação médico-paciente e reduzirá a incerteza sobre os diagnósticos aumentando a qualidade da assistência<sup>18</sup>.

## INSTRUMENTOS DE APOIO ÀS DECISÕES

Os principais instrumentos de apoio às decisões são baseados em modelos estatísticos que visam reduzir ao máximo a incerteza sobre o diagnóstico e instrumentos de apoio à atualização e memória do médico<sup>3</sup>.

Os instrumentos de apoio às decisões baseados em modelos estatísticos são os chamados métodos quantitativos (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, valor pré-teste, valor pós-teste e o teorema de Bayes)<sup>3</sup>.

Os instrumentos de apoio às decisões baseados em atualização e memória do médico são os métodos qualitativos (livros textos, artigos científicos, consensos, pareceres, sistemas de rememoração inorgânicos e os sistemas de inteligência inorgânica)<sup>3</sup>.

A sensibilidade é a probabilidade de um teste dar positivo na presença de doença, isto é, avalia a capacidade do teste detectar a doença quando ela está presente. Métodos de alta sensibilidade são importantes para o rastreamento de doenças com implicações graves, em que não é permitida a presença de falsos negativos<sup>19</sup>.

A especificidade é a probabilidade de um teste dar negativo na ausência de doença, isto é, avalia a capacidade do teste afastar a doença quando ela está ausente. Métodos de alta especificidade são importantes para doenças em que o diagnóstico representa um impacto negativo na vida e pretensões do paciente. Neste caso, não é permitida a presença de falsos positivos, tal como nos diagnósticos do câncer e SIDA<sup>19</sup>.

A probabilidade pré-teste é caracterizada pela soma dos fatores das heurísticas de ancoragem, representatividade e de disponibilidade, ou seja, da conclusão diagnóstica baseada na história e exame físico do paciente influenciado pelos fatores inerentes ao médico, paciente e ao ambiente<sup>20</sup>.

O valor preditivo positivo é a proporção de verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com teste positivo. Expressa a probabilidade de um paciente com o teste positivo ter a doença. O valor preditivo negativo é a proporção de verdadeiros negativos entre todos os indivíduos com teste negativo. Expressa a probabilidade de um paciente com o teste negativo não ter a doença. A relação entre o valor pré-teste, aplicadas ao valor preditivo positivo e ao valor preditivo negativo definem o valor pós-teste. O valor pós-teste representa a real probabilidade de o diagnóstico pensado estar correto, após a história clínica, exame físico, exame complementar e apresenta o grau de incerteza remanescente<sup>21</sup>.

O teorema de Bayes mostra a relação entre uma probabilidade condicional e a sua inversa, quer dizer, a probabilidade de uma hipótese dada à observação de uma evidência e a probabilidade de evidência dada pela hipótese. O teorema de Bayes está inserido no conceito de que qualquer atitude do médico seja ela a anamnese, exame físico ou os exames complementares são atitudes com o objetivo de refinar as probabilidades do diagnóstico como consequência da aplicação dos instrumentos de apoio às decisões já descritas. O conceito matemático pode ser resumido como a “razão de probabilidades”, vislumbrado matematicamente como a razão da taxa de verdadeiros positivos e a taxa de verdadeiros negativos. O teorema de Bayes já foi aplicado a casos clínicos através de mecanismos informatizados; entretanto, o grau de complexidade dos pacientes não permitiu uma boa taxa de sucesso. Os modelos matemáticos devem ser vistos conceitualmente e treina-

dos como raciocínio intuitivo pelos profissionais de saúde como instrumentos de redução da incerteza. Entretanto, a matemática real dos modelos de inteligência inorgânica ainda não se aplica ao mundo complexo do “ser” paciente<sup>22</sup>.

## SISTEMAS DE APOIO À DECISÃO

Os sistemas de apoio à decisão estão baseados em métodos de rememoração teórica e suporte de experiência. Os principais itens estão incluídos em livros texto, artigos de revisão, artigos originais, pareceres ao especialista e, recentemente, sistemas informatizados de rememoração e sistemas de inteligência inorgânica<sup>23</sup>. O uso dos computadores na prática clínica, inicialmente, pode ser aplicado no diagnóstico, planejamento terapêutico e prognóstico. Certamente, o processo mais complexo na medicina é o diagnóstico. O diagnóstico médico depende da análise de dados e informações de diversas fontes, incluindo a experiência prévia do médico, senso comum e intuição. Os mecanismos mentais e o processo de raciocínio pelo qual os clínicos chegam ao diagnóstico são ainda pouco conhecidos. Envolve simultaneamente processos lógicos, avaliação probabilística, encadeamento causal e muitos outros processos ainda entendidos parcialmente. Existe uma falta de padronização quanto aos termos e definições médicas. Muitas vezes não existem opiniões consensuais por parte dos especialistas na área de estudo sobre como decidir frente às evidências conflitantes. Os bancos de dados médicos confiáveis são escassos e o conhecimento está espalhado em muitas publicações. É bastante difícil formalizar esse conhecimento e representá-lo através de um programa de computador<sup>23</sup>.

## MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS E EM EXPERIÊNCIA

A MBE é o elo entre a prática clínica e os estudos científicos disponíveis e com validade interna e externa proveniente das áreas biológicas. Ao referenciar às evidências científicas tem-se a intenção de dar efetividade e segurança à decisão aplicada por meio da observação consistente<sup>24</sup>.

A tomada de decisão da MBE inicia-se pela elaboração de um problema ou questão clínica de interesse. O clínico deve sentir-se impelido a recorrer aos sistemas de apoio à decisão para obter um aprendizado baseado em problemas (ABP). Um bom executor da MBE deve ser capaz de estabelecer o principal problema de seu paciente, convertê-lo em questão científica, pesquisar, avaliar a qualidade da informação fornecida pelos sistemas de apoio à decisão e chegar a uma conclusão aplicável à questão pertinente ao paciente<sup>25</sup>.

Um *expert* é aquele que possui reconhecidas habilidades e conhecimentos científicos específicos sobre determinado campo do saber. Estas prerrogativas atribuíram-lhe autoridade para tomar decisões numa prática nomeada de medicina baseada em experiência. O *expert* une de forma harmoniosa a prática e a teoria. Possui seu grande valor médico quando a incerteza sobre o problema em questão é volumosa, tais como nos casos atípicos. Trata-se de um líder que em muitas situações possui impacto psicológico sobre os colegas de profissão e pacientes de forma mais consistente do que muitos ensaios clínicos. Deve-se estar ciente de que os

*experts* são passíveis de erros não intencionais, falhas de conhecimentos, desvios éticos e alguns se aproveitam de seu *status* para obter vantagens pessoais<sup>26</sup>.

Existe ainda uma prática conhecida como medicina baseada em preferências ou decisão compartilhada. Este método ocorre quando o médico explica as probabilidades diagnósticas e terapêuticas ao paciente e a decisão passa a ser tomada em conjunto. O paciente deve apresentar nível de instrução adequada, demonstrar interesse pela decisão e gozar de estado psicológico e mental preservados. Em situações em que o paciente não apresenta condições mentais adequadas, a família pode assumir este papel na discussão. Este método é útil em condições em que a incerteza é muito alta, ou seja, não há decisão efetiva ou qualitativamente a ser tomada. Um bom exemplo é o paciente terminal em cuidados paliativos<sup>27</sup>.

## CONCLUSÃO

O processo de tomada de decisão na prática clínica e o pensamento médico têm sido pouco discutidos e valorizados no ensino da medicina nas universidades. A tomada de decisão é vista como intuitiva; fato que obviamente simplifica uma prática tão complexa e nobre como a medicina. É de extrema importância para a classe médica adquirir uma autoconsciência de sua prática a fim de detectar os erros que a leva ser alvo de processos pelos pacientes e para que se ofereça um melhor serviço à sociedade.

A anamnese e o exame clínico jamais podem ser hierarquicamente inferiores aos exames complementares, assim como há fracasso, pelo menos com a tecnologia atual, em substituir o médico por sistemas informatizados no processo diagnóstico. O apoio às decisões através de sistemas de memória informatizados (*notebooks, tablets, palmtops*) cada vez mais serão aperfeiçoados até o fim do século XXI e o trabalho do médico será muito mais em confrontar os dados e tomar uma decisão do que simplesmente recordar a teoria e os protocolos decorados. O médico deverá ser um estrategista baseado na teoria e na experiência, apoiado pelos sistemas de rememoração, levando-se em conta que não há paciente igual ao outro.

Cabe à população, aos médicos, aos órgãos sindicais e aos governantes reivindicarem e buscarem melhorias nas condições tecnológicas do ambiente da saúde e das condições de trabalho dos profissionais. A educação da população é fundamental para que esta esteja apta a compartilhar decisões sobre seu tratamento. Apesar da evolução da informática, a “arte humana da medicina” está acima do sucesso estatístico e da inteligência inorgânica em suas escolhas. Ela está enraizada na relação médico-paciente e nos aspectos humanos envolvidos em uma decisão.

## REFERÊNCIAS

1. Gomes LF, Gomes CFS, Almeida AT. Tomada de decisão gerencial: um enfoque multicritério. 2ª ed. São Paulo: Atlas; 2006. p. 264.
2. Oliveira DPR. Sistemas de informações gerenciais: estratégias, táticas, operacionais. 9ª ed. São Paulo: Atlas; 2004. p. 24.
3. Mark DB. Tomada de decisões em medicina clínica. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al. (Organizadores). Harrison Medicina Interna. Volume I. 17ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2008. p. 16-23.

4. Silva FJF. Mudança da cultura na prática médica para evitar o erro. Lisboa: ISCTE, 2009. Dissertação de mestrado. Disponível em: [www:<http://hdl.handle.net/10071/2564>](http://hdl.handle.net/10071/2564).
5. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL. A prática da medicina. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al, (Organizadores). Harrison Medicina Interna. Volume I. 17ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2008. p. 1-15.
6. Caprara A, Rodrigues J. A relação assimétrica médico-paciente: repensando o vínculo terapêutico. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004;9(1):139-46.
7. Plous S. The psychology of judgment and decision making. New York: McGraw-Hill; 1993. Seção VI: Cap 19-21, p. 217-62.
8. McDonald CJ. Medical heuristics: the silent adjudicators of clinical practice. *Ann Intern Med*. 1996;124(1 Pt 1):56-62.
9. Hammond, K. Judgments under stress. Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 28-38.
10. Wegener DT, Petty RE, Detweiler-Bedell B, et al. Implications of attitude change theories for numerical anchoring: anchor plausibility and the limits of anchor effectiveness. *J Exp Soc Psychol*. 2001;37(1):62-9.
11. Tversky A, Kahneman D. Judgment under uncertainty: heuristics and biases. *Science*. 1974;185(4157):1124-31.
12. Eysenck MW. Principles of cognitive psychology. 2<sup>nd</sup> ed. London: Psychology Press; 2001. p. 436.
13. Kahnemann D, Smith V. Foundations of behavioral and experimental economics: Daniel Kahneman and Vernon Smith. The prize in economic sciences; 2002. Disponível em: <http://nobelprize.org/economics/laureates/2002/ecoadv02.pdf>
14. Gundersen L. Physician Burnout. *Ann Inter Med*. 2001;135(2):145-8.
15. Dyrbye LN, Shanafelt TD. Physician Burnout: a potential threat to successful health care reform. *JAMA*. 2011;305(19):2009-10.
16. Mayeaux EJ Jr, Murphy PW, Arnold C, et al. Improving patient education for patients with low literacy skills. *Am Fam Physician*. 1996;53(1):205-11.
17. Leite MA, Vila VSC. Dificuldades vivenciadas pela equipe multiprofissional na unidade de terapia intensiva. *Rev Latinoam Enferm*. 2005;13(2):145-50.
18. Fernandes JCL. A quem interessa a relação médico paciente? *Cad Saúde Pública*. 1993;9(1):21-7.
19. Almeida N, Rouquayrol MZ. Introdução à epidemiologia moderna. Salvador: Apce Produtos do Conhecimento, 1990. Cap. III, p. 27-48.
20. Lagudis S. A probabilidade pré-teste e o resultado de exames complementares. *Rev Soc Cardiol*. 2001;11(1):15-20.
21. Pereira MG. Epidemiologia: teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan AS; 1995. Cap. 17: p. 358-75.
22. Laplace OS. (1774/1986), Memoir on the probability of the causes of events". *Statistical Science*. 1986;1(3):364-78.
23. Sabbatini RME. Uso do computador no apoio ao diagnóstico médico. *Rev Informática*. 1993;1(1):5-11.
24. Atallah AN. A incerteza, a ciência e a evidência. *Diagn Tratamento*. 2004;9(1):27-8.
25. Lopes AA. Medicina baseada em evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Rev Assoc Med Brasil*. 2000;46(3):285-8.
26. Castiel LD, Póvoa EC. Sackett & "Mr. Sacketeer"... Encanto e desencanto no reino da expertise na medicina baseada em evidências. *Cad Saúde Pública*. 2001;17(1):205-14.
27. Abreu MM, Kowalski SC, Ciconelli RM, et al. Apoios de decisão: instrumento de auxílio à medicina baseada em preferências. Uma revisão conceitual. *Rev Bras Reumatol*. 2006;46(4):266-72.

# Doença de Chagas congênita com manifestações pleomórficas. Relato de caso\*

## *Congenital Chagas disease in adolescent with pleomorphic manifestations. Case report*

D'Julliene Ribas Alcântara de Brito Faria<sup>1</sup>, Diogo Gontijo dos Reis<sup>1</sup>, Nicollas Nunes Rabello<sup>1</sup>, Neiffer Nunes Rabelo<sup>2</sup>, Joaquim Domingos Soares<sup>3</sup>, Fernando Sabia Tallo<sup>4</sup>, Renato Dalascio Lopes<sup>5</sup>, Daniel Rocha Rabelo<sup>6</sup>

\*Recebido do Departamento de Cardiologia da Faculdade Atenas de Medicina (FA). Paracatu, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A doença de Chagas é uma infecção parasitária, endêmica, em várias regiões do Brasil. Nas últimas décadas, a via de transmissão predominante foi modificada de vetorial para congênita, devido ao êxodo rural e aos métodos mais eficazes de combate aos vetores. Alguns pacientes jovens apresentam manifestações crônicas e intensas, consequentes da transmissão congênita. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de uma paciente com doença de Chagas de transmissão vertical com manifestações variadas da doença. Ressalta-se a importância de se conhecer diversas formas de transmissão e, ademais, enfatiza-se a importância de realizar adequado pré-natal em áreas endêmicas para possível diagnóstico, tratamento precoce e acompanhamento clínico.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 20 anos, solteira, apresentando há 8 meses dispnéia aos mínimos esforços,

precordialgia, epigastralgia e tosse seca, evoluindo com disfagia, confirmando-se o diagnóstico de insuficiência cardíaca com exames complementares. A investigação prosseguiu com provas sorológicas, eletrocardiograma, radiografia do coração e vasos da base (RCVB), Ecodopplercardiograma, confirmando-se: IgG positivo para Chagas em dois testes sorológicos (hemaglutinação indireta e imunofluorescência para T. Cruzi), alterações eletrocardiográficas difusas, megasôfago grau II, cardiomegalia grau III. Foi realizado tratamento etiológico com benzonidazol (Rochagan®) para doença de Chagas crônica de início recente. Apesar da dificuldade na obtenção dos exames complementares, objetivando maior acurácia no diagnóstico e melhor acompanhamento do tratamento, concluiu-se que era um caso de doença de Chagas congênita, uma vez que a história familiar era positiva e a paciente não teve contato com triatomídeos (morou sempre na área urbana) e a transmissão vetorial está diminuindo devido às campanhas de erradicação dos vetores. Observou-se que a nimo-dipina trouxe alívio a precordialgia, fato que merece melhores estudos. Devido a pouca resposta ao tratamento clínico-etiológico indicou-se transplante cardíaco eletivo.

**CONCLUSÃO:** A atenção a gestante chagásica deveria ser normatizada pelas autoridades de saúde pública, exigindo-se a investigação sorológica de toda grávida com epidemiologia para esta doença para evitar a transmissão congênita e prevenir o desenvolvimento precoce da doença quando adulto jovem.

**Descritores:** Doença de Chagas congênita, Insuficiência cardíaca, Megasôfago.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Chagas disease is a parasitic infection, endemic in several regions of Brazil. In recent decades the predominant route of transmission changed from vectorial to congenital, due to rural exodus and more effective methods for fighting the vectors. Some young patients have chronic and severe manifestations due to congenital transmission. The aim of this study was to report a case of a young adult patient with Chagas disease vertical transmission, with varied clinical manifestations of the disease. The importance of knowing the various forms of transmission was emphasized and also of the importance of prenatal assistance in endemic areas for possible early diagnosis, treatment and clinical follow up.

**CASE REPORT:** Female patient, 20 years old, single, has presented experiencing, for the previous 8 months, dyspnea on

1. Graduandos (6º Ano) do Curso de Medicina da Faculdade Atenas (FA). Paracatu, MG, Brasil.
2. Graduando (1º Ano) do Curso de Medicina da Faculdade Atenas (FA). Paracatu, MG, Brasil.
3. Professor Docente das Disciplinas de Clínica Médica, Semiologia e Cardiologia da Faculdade Atenas (FA). Presidente da COREME, Coordenador de Pós-Graduação. Paracatu, MG, Brasil.
4. Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médico Diarista da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP. Preceptor do Curso de Graduação do 4º Ano Médico da UNIFESP. Presidente da ABRAMURGEM (Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência do Estado de São Paulo). São Paulo, SP, Brasil.
5. Professor Afiliado do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo da Escola Paulista de Medicina; Doutor em Ciências Médicas do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM); Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP; Professor Adjunto do Departamento de Cardiologia da Duke University. Durham. EUA.
6. Docente das Cadeiras de Clínica Médica e Cardiologia da Faculdade Atenas de Paracatu. Paracatu, MG, Brasil.

Apresentado em 02 de abril de 2012

Aceito para publicação em 19 de julho de 2012

Endereço para correspondência:

Dr. Joaquim Domingos Soares

Rua Eurídamas Avelino de Barros nº 60 – Bairro Lavrado

38600-000 Paracatu, MG.

Fone: (38) 36723737

E-mail: joaquim.soares@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

exertion, constrictive chest pain, epigastric pain, and dry cough associated with progressive dysphagia; the diagnosis of heart failure was confirmed by complementary tests. The investigation progressed with serological tests, electrocardiogram, chest telero-diograph, echodopplercardiogram, confirming: IgG positive for Chagas disease, in two different serological tests (indirect hemagglutination assay and immunofluorescence for *T. cruzi*), diffuse electrocardiographic changes, grade II megaesophagus, grade III cardiomegaly. Etiological treatment was conducted with benzonidazol (Rochagan®) for chronic Chagas disease of recent onset. Despite the difficulty in obtaining additional tests, aiming greater accuracy in the diagnosis and better monitoring of the treatment, it was concluded that it was a case of congenital Chagas disease, since family history is positive and the patient denied having contact with triatomids (hematophagus bugs) as she has always lived in urban areas, and because vectorial transmission is declining due to campaigns for eradication of the vectors. It was also observed that nimodipine brought chest pain relief in this patient, a fact that requires further studies. Due to poor response to medical and etiological treatment, elective heart transplantation was indicated.

**CONCLUSION:** The attention to pregnant chagasic patients should be standardized by the best recommended clinical guidelines approved by public health authorities, and serological investigation should be ordered of all pregnant women with risk factors for this disease, in order to prevent vertical infection and early development of the disease in young adults.

**Keywords:** Congenital Chagas disease, Megaesophagus, Myocardopathy and heart failure.

## INTRODUÇÃO

Na década de 1990, a doença de Chagas foi considerada pelo Banco Mundial como a principal doença parasitária na América Latina, com impacto socioeconômico consideravelmente maior do que os efeitos combinados de outras infecções parasitárias<sup>1</sup>. A doença, cujo agente etiológico é o *Trypanosoma Cruzi* (*T. Cruzi*), foi descrita em 1909, pelo pesquisador brasileiro Carlos Chagas<sup>2</sup>, sendo esta doença endêmica nas Américas.

O *T. Cruzi* pode transpassar os vetores e ser transmitido ao homem, por mecanismos alternativos. Além da transmissão vetorial, salientam-se, a por transfusão sanguínea, a digestiva (oral por alimentos contaminados) e a vertical (congênita ou transplacentária). Esta última é, atualmente, mais frequente do que a vetorial<sup>3</sup>. São também conhecidos mecanismos de transmissão menos frequentes: infecção acidental em laboratórios, transplantes de órgãos dentre outros<sup>4</sup>. Das diversas manifestações clínicas, distinguem-se três fases: aguda, indeterminada e crônica<sup>5</sup>. Em alguns casos, pode haver miocardite aguda difusa, com edema intersticial e fibrose, hipertrofia de fibras do miocárdio e dilatação de cavidades cardíacas nas formas aguda e crônica de recente começo<sup>6,7</sup>.

Os pacientes cardíacos desenvolvem miocardiopatia de variável gravidade clínica, expressa por manifestações pleomórficas, desde pequenas alterações eletrocardiográficas até insuficiência cardíaca grave ou mesmo morte súbita.

A doença de Chagas manifesta-se com um amplo espectro de síndromes clínicas, a saber, síndrome congestiva, síndromes dis-

rítmicas, síndrome tromboembólica, síndrome de Stoke-Adams (síncope com bloqueios A-V), síndrome de doença do nó sinusal associada à bradicardia sintomática, síndrome de insuficiência cardíaca diastólica e até mesmo morte súbita por taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular. Em alguns pacientes observam-se alterações eletrocardiográficas típicas (bloqueio de ramo direito ou hemibloqueio anterossuperior esquerdo), que permanecem invariáveis por mais de 20 a 30 anos, sem que novas anormalidades apareçam<sup>8</sup>. Sabe-se que a miocardiopatia chagásica crônica é a forma de cardiopatia específica parasitária mais frequente nas Américas, sendo altamente prevalente desde o México ao sul da Argentina. Trata-se de doença cardíaca, progressiva, irreversível e incurável em praticamente 100% dos casos e é altamente incapacitante.

A doença de Chagas crônica pode acometer o trato digestivo, especialmente o esôfago e o cólon dentre outras vísceras ocas. Na forma digestiva, uma das manifestações mais precoces do megae-sôfago é a incoordenação dos movimentos peristálticos do órgão, que mais tarde são seguidos por dilatação, disfagia, odinofagia, regurgitação, epigastralgia, dispepsia, hipertrofia das parótidas, discinesia esofagiana e, por outro lado, no megacólon a constipação prolongada<sup>4-9</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de uma paciente com doença de Chagas de transmissão vertical com manifestações variadas da doença. Ressalta-se a importância de se conhecer as variadas formas de transmissão e, portanto, enfatizar a importância em realizar pré-natal nas áreas endêmicas para possível diagnóstico, tratamento precoce e acompanhamento clínico.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 20 anos, solteira, natural e procedente de Paracatu-MG. A mãe refere que a paciente desde a infância já apresentava astenia, fadiga ao caminhar um quarteirão, com restrição de atividades do dia a dia como brincadeiras infantis, sintomas não valorizados pelos pais, acreditando-se ser uma criança manhosa. Aos 15 anos teve evolução progressiva do quadro, com dispneia aos mínimos esforços, incapacitando-a para as atividades laborais. Procurou o Hospital do Sistema Único de Saúde (HSUS), onde foi atendida diversas vezes, com variadas hipóteses diagnósticas, porém sem diagnóstico definitivo. Atualmente relata que há 8 meses, começou apresentar precordialgia constrictiva com irradiação para região epigástrica, associada a dor nas costas, tosse seca, vômitos, negando febre e outras alterações. As características da precordialgia sugeriram isquemia, porém sem alterações enzimáticas. A radiografia de tórax evidenciou infiltrado sugestivo de processo infeccioso sem febre, sendo medicada com solução fisiológica, antibióticos e oxigênio sob cateter nasal (sic) com piora do quadro. Foi solicitado eletrocardiograma e Ecodopplercardiograma modos monodimensional e bidimensional, que foram indicativos de miocardiopatia dilatada. Apresentou fração de ejeção baixa = 23% (N > 58%), hipertrofia cardíaca excêntrica, massa ventricular esquerda = 311 g (N < 276 g), índice de massa miocárdica = 203,8 g/m<sup>2</sup> (N < 95 g/m<sup>2</sup>), pressão na artéria pulmonar = 56 mmHg (N < 30 mmHg), presença de trombo no interior do apêndice atrial esquerdo, déficit importante nos índices da função sistólica do ventrículo esquerdo, aumento atrial esquerdo, regurgitação mitral e tricúspide de grau mode-

rado, hipertensão pulmonar moderada, confirmando-se doença cardíaca grave. Diagnosticou-se insuficiência cardíaca congestiva (ICC), ficando internada no hospital do SUS por 11 dias, onde se iniciaram os seguintes fármacos: furosemida, espirolactona, enalapril e carvedilol, por volta de 7 dias de uso apresentou leve melhora clínica e logo em seguida teve alta hospitalar, sendo encaminhada ao Hospital de Ensino da Faculdade Atenas (HEFA) para melhor investigação do caso.

Na história familiar sua mãe teve contato com triatomídeos e apresentava duas sorologias reagentes e confirmadas para *T. Cruzi* (IgG), nos métodos de hemaglutinação indireta e imunofluorescência. A avó materna é chagásica; o avô materno, falecido aos 55 anos de idade, e sua tia materna ambos apresentavam os mesmos sintomas da paciente. Sua irmã é portadora de doença mitocondrial, sugestiva da síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoparesia extrínseca progressiva e retardo mental).

Na história obstétrica, sua mãe relata que durante a gestação houve contato com “barbeiro” no domicílio, e apresentou geofagia (ingestão de tijolo na moradia). Ela não sabe informar se o material citado estava contaminado com fezes de triatomídeos.

No dia 16-02-2011 foi sua primeira consulta ao HEFA, para avaliação cardiológica. A paciente encontrava-se em classe funcional IV da *New York Heart Association* (NYHA) com dispnéia em repouso e aos mínimos esforços, persistia a precordialgia constritiva e recorrente de média intensidade com períodos de exacerbação. Ao exame físico, pressão arterial de 80 x 60 mmHg no braço direito sentada. Aparelho cardiovascular com ritmo cardíaco regular, 3 tempos, galope ventricular por B3, raras extrassístoles, sopro sistólico +1/6+ em foco mitral; sopro sistólico +2/6+ em mesocárdio; B2 desdobrada, sinais de hiperfonese da valva pulmonar, componente pulmonar da 2ª bulha P2 > A2 (componente aórtico da B2). No aparelho respiratório, o murmúrio vesicular era fisiológico sem ruídos adventícios.

Baseados nestes achados clínicos sugeriram-se as seguintes hipóteses: 1. diagnóstico sindrômico: ICC; 2. miocardite chagásica subaguda; 3. miocardiopatia chagásica crônica de recente começo; 4. diagnóstico anatômico: sobrecarga ventricular esquerda (SVE) com hipertrofia excêntrica; 5. diagnóstico etiológico: miocardiopatia por *T. Cruzi* ou miocardite viral.

Solicitaram-se sorologias para *T. Cruzi* (Machado Guerreiro, Hemaglutinação indireta e imunofluorescência). Foi prescrito: dieta hipossódica, Carvedilol® (12,5 mg) 1 X 2, Enalapril® (5 mg) 1 X 2, Espironolactona® (50 mg) 1 x 1, Furosemida® (40 mg) 1 x 3 e repouso absoluto no leito. No acompanhamento clínico, a paciente apresentou piora progressiva do quadro, além de edema nos membros superiores e membros inferiores, disfagia persistente. As sorologias para *T. Cruzi* revelaram: IgG positivos e IgM negativos (hemoaglutinação e imunofluorescência indiretas). Optou-se por outros exames para melhor investigação etiológica com os seguintes resultados: FAN: negativo, Anti-LE: negativo, vírus da imunodeficiência humana (HIV) 1 e 2: negativos, TSH: 2,81 e T4 livre: 1,23. Radiografia do coração e vasos da base (RCVB) com esôfago contrastado, PA e perfil esquerdo (Figuras 1 e 2), eletrocardiograma (ECG) ritmo sinusal (Figura 3). Como conduta foram reajustadas os fármacos anteriores, associando-se benzonidazol (150 mg) pela manhã e 100 mg a noite, por 60 dias para tratamento etiológico embora a sorologia não confirmasse

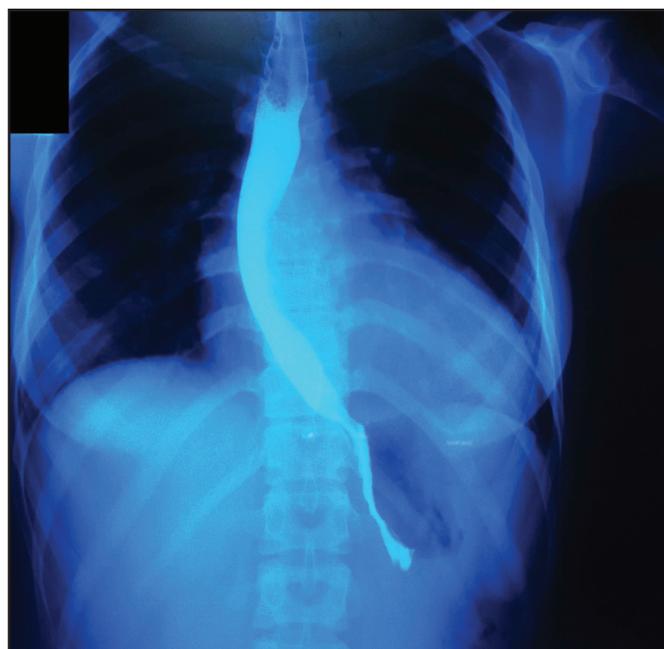


Figura 1 – Radiografia do coração e vasos da base com esôfago contrastado em incidência posteroanterior: cardiomegalia grau III à custa predominantemente de aumento de câmeras esquerdas. Esofagograma contrastado revela deslocamento lateral do esôfago sugestivo de aumento de átrio esquerdo e dilatação moderada do esôfago - megaesôfago grau II.



Figura 2 – Radiografia do coração e vasos da base com esôfago contrastado em perfil esquerdo com retro deslocamento do esôfago devido à sobrecarga atrial esquerda, diminuição do espaço retrocardíaco devido a sobrecarga de ventrículo esquerdo.

a doença em atividade, optou-se por este tratamento devido a evolução ser muito desfavorável. Acrescentou-se ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg 1 x 3, e verapamil (80 mg) 1 x 2, com objetivo de diminuir a dor precordial recorrente e persistente que a paciente apresentava, além de prevenir tromboembolismo, discutiu-se a possibilidade de anticoagular a paciente tendo em vista a presença de trombo intracardíaco, mas não foi anticoagulada, mantendo-se somente com AAS (100 mg) 3 comprimidos por dia, devido à dificuldade no controle do RNI pela possível baixa aderência da paciente ao tratamento anticoagulante.

Diante da gravidade do quadro, foram solicitadas novas titulações por ELISA e hemaglutinação indireta quantitativa; cultura de sangue para *T. Cruzi* (meio Schneider); hemograma: hemácias (3.840.000 células/mm<sup>3</sup>), hemoglobina (11,1 g/dL), hematócrito (34%), anemia normocítica e normocrômica, leucócitos (8.500 células/mm<sup>3</sup>) sem desvio, plaquetas (233.000 células/mm<sup>3</sup>) e TGO, TGP (30 u/mL e 13 u/mL, respectivamente), Gama GT (75 u/L), FA (91 u/L), proteínas totais (7,8 g/dL), albumina (4,3 g/dL), globulina (3,5 g/d); ureia (38 mg/dL), creatinina (0,71 mg/dL) para acompanhamento do tratamento. Apesar do tratamento instituído (Rochagan<sup>®</sup>) com dose preconizada pelo Ministério da Saúde, para doença de Chagas, a paciente não apresentou melhora do quadro.

Radiografias de tórax referido e atual com cardiomegalia grau III com hipertrofia excêntrica das quatro câmaras cardíacas de grau acentuado com aumento de VE e AE predominantemente. Como conduta foi orientada repetir o Ecodopplercardiograma em 15 dias, e acompanhamento clínico semanal. No dia 06/02/2012, foi solicitado novo ECG, mantendo o mesmo padrão anterior, agora com bradicardia sinusal devido ao uso do carvedilol (Figura 3), e iniciou-se a nimodipina<sup>®</sup> (30 mg) a cada 12h, pois a paciente queixava-se de intensa precordialgia mesmo em uso de sustrate<sup>®</sup> e verapamil<sup>®</sup> e estes foram suspensos. Após uma semana, relatou melhora clínica da precordialgia, dispneia e astenia com nimodipina. Em outros pacientes chagásicos sintomáticos, especialmente com precordialgia constritiva, obtiveram melhora com nimodipina. Em observação pessoal, Soares JD, em série de 56 pacientes chagásicos crônicos, 30% dos pacientes apresentavam

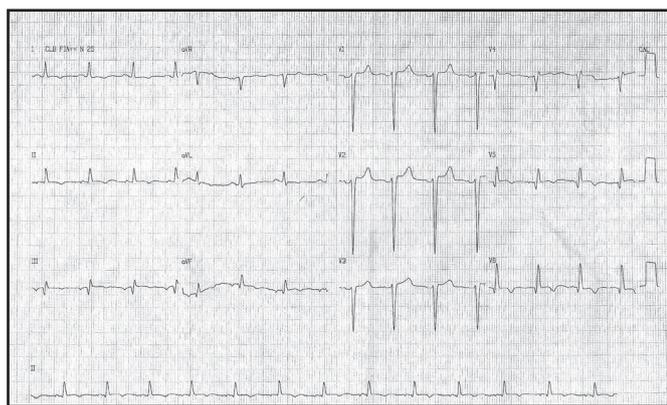


Figura 3 - Eletrocardiograma com ritmo cardíaco regular, frequência cardíaca de 80 bpm baixa voltagem periférica e generalizada, amputação vetorial (1<sup>o</sup> vetor anterossupl V1, V2, V3), presença de ondas Q patológicas em V4, V5 e V6 sugestivas de necrose ou fibrose difusas e alterações difusas da repolarização que sugerem envolvimento miocárdico difuso, sinais de sobrecarga ventricular esquerda.

precordialgia de difícil controle clínico sem resposta a sustrate, verapamil e outros vasodilatadores. A maior parte deles teve alívio da precordialgia com a nimodipina dados não publicados, fato que demanda mais estudos.

## DISCUSSÃO

A forma associada ou cardiodigestiva da doença de Chagas consiste na associação das manifestações digestivas e cardíacas, na forma crônica da doença de Chagas<sup>10,11</sup>. Apesar dos sintomas subagudos, a paciente não apresentava sinais de porta de entrada ou chagoma de inoculação, e o fato da sorologia de fase aguda IgM ser negativa e de fase crônica, IgG ser positiva, indicavam que a doença estava em estágio crônico. No presente caso clínico, a mãe apresenta doença de Chagas na forma indeterminada e assintomática. Devido à gravidade da miocardiopatia, neste caso, foram investigados outros agentes etiológicos para possível miocardite viral, especialmente os vírus (Coxsackie B e HIV 1 e 2, dentre outros) de alta ocorrência em pacientes jovens, sendo as respectivas sorologias negativas.

Optou-se pelo tratamento etiológico com benzonidazol por dois motivos básicos: por se tratar de doença de Chagas crônica com manifestações clínicas de início recente, e a paciente ser jovem com evolução muito desfavorável<sup>12</sup>.

A Organização Mundial de Saúde preconiza a realização de pelo menos 2 testes sorológicos de alta sensibilidade para o diagnóstico da doença de Chagas. Podem-se utilizar para métodos de triagem diversos testes sorológicos para o diagnóstico: hemoaglutinação indireta, imunofluorescência indireta, ELISA para *T. Cruzi*, sendo este último o imunoenzimático de maior sensibilidade para doença de Chagas, pesquisando-se IgM e IgG. São úteis também hemoculturas em meios apropriados, exame a fresco, gota espessa e xenodiagnóstico<sup>13</sup>. Atualmente o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais precisos, tais como, métodos radioativos, imunoenzimáticos e os que utilizam anticorpos monoclonais. São procedimentos avançados de biologia molecular de alto custo. No caso da doença de Chagas, a introdução de novos métodos diagnósticos precoces pode significar a cura de pacientes recém-nascidos de uma doença que na fase crônica não dispõe de tratamento eficaz<sup>14-18</sup>.

Na avaliação clínica é difícil detectar a infecção congênita na maioria dos recém-nascidos infectados congenitamente não é prematura, apresenta peso normal ao nascimento e sem sintomas clássicos de fase aguda como hepatoesplenomegalia, distúrbio neurológico, edema generalizado, icterícia e outros. As alterações laboratoriais inespecíficas de fase aguda descrita são hipoproteïnemia, diminuição da albuminemia, aumento da bilirrubina indireta, leucitose discreta ou moderada, linfocitose, neutropenia, plasmocitose, aumento da velocidade de hemossedimentação, elevação de alfa-2 e gamaglobulinas e presença de elevação da proteína C-reativa, sendo que essas manifestações tendem a desaparecer no fim de algumas semanas ou meses após a infecção<sup>19-21</sup>. Os exames laboratoriais específicos compreendem a demonstração do *T. Cruzi* em sangue periférico ou líquido cefalorraquidiano (LCR) por métodos a fresco, com coloração específica, concentrado de Stout ou no creme leucocitário do micro-hematócrito, detecção nas conjuntivas, linfonodos, demonstração do parasita

por técnicas imunocitoquímicas, xenodiagnóstico e hemocultura. O método imunoenzimático (ELISA) vem fornecendo melhores resultados na detecção de antígenos, anticorpos e imunocomplexos circulantes na doença de Chagas. Como tratamento diversos ensaios clínicos foram realizados, em pacientes agudos e crônicos, e dois fármacos mostraram resultados promissores: o nifurtimox e o benzonidazol e esta última mais utilizada no Brasil<sup>22</sup>.

Apesar da dificuldade de realização de exames com mais acurácia para o diagnóstico definitivo desta paciente, há alta probabilidade de ser um caso de doença de Chagas adquirida por transmissão vertical, uma vez que a mãe é positiva e foi picada pelo barbeiro durante a gravidez. As visitas domiciliares não detectaram o vetor no domicílio atual ou peridomicílio, acrescenta-se o fato da paciente nunca ter coabitado com triatomídeos, sempre morando em área urbana em boas condições higiênico-sanitárias, ao contrário da mãe que teve contato com o barbeiro.

Hoje, existem evidências que o parasita continua presente no organismo do hospedeiro na fase crônica e, provavelmente, é sua presença que mantém as reações imunológicas que, comprovadamente, persistem no paciente e se cronicizam<sup>15-18</sup>. Em todas as situações em que as defesas do organismo estão diminuídas, como durante imunossupressão, há reativação da doença, demonstrando que o parasita encontra-se viável e ativo. Não há dúvidas quanto a indicação e uso de tripanossomicidas na fase aguda da doença de Chagas. Porém, quanto à fase crônica, as condutas não são unânimes aguardam-se os resultados do estudo BENEFIT e de outros estudos terapêuticos prospectivos para se definir se o tratamento etiológico da fase crônica traz ou não benefícios em longo prazo.

## CONCLUSÃO

No caso exposto, não houve um acompanhamento da mãe da paciente desde o pré-natal, e a paciente se apresentou já adulta e já muito sintomática sob o ponto de vista cardiovascular.

Postula-se uma hipótese de trabalho que a detecção da doença de Chagas em atividade na mulher em idade fértil venha ser tratada etiologicamente antes da gestação para prevenção da forma congênita da doença na prole, e essa hipótese não foi verificada na prática clínica. É recomendável, em áreas endêmicas, um acompanhamento das mães chagásicas através da titulação da parasitemia pelos métodos clássicos, a saber, gota espessa (Stout), xenodiagnóstico direto e indireto e nas parasitemias baixas a cultura do sangue em meios apropriados (ex.: meio de cultura Schneider) para se detectar a doença em atividade.

Dessa forma, haveria a detecção da parasitemia e do risco da transmissão congênita da doença de Chagas para possível tratamento precoce da doença de Chagas congênita, seja na forma aguda ou em formas subclínicas, assim como naqueles casos latentes que terão evolução desfavorável, como no presente caso. Quando a sorologia IgG (fase crônica) mantém-se positiva, deve-se considerar a possibilidade de transmissão vertical (congênita) com latência clínica de aproximadamente 15 a 20 anos como no caso descrito. Devido às diversas dificuldades clínicas, o alvo para o tratamento etiológico deve ser a mulher chagásica em fase fértil antes da concepção, para a prevenção da forma congênita, possibilidade essa ainda não explorada no tratamento da doença de

Chagas, considerando também que os dois fármacos disponíveis são tóxicos e teratogênicos na gestação.

## REFERÊNCIAS

1. Dias JC, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas' disease control in Latin America: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97(5):603-12.
2. Chagas C. Nova Trypanossomiase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum Cruzi*, n. gen., n. sp., agente etiológico da nova entidade mórbida do homem: *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1909;1(2):159-218.
3. Bittencourt AL. Placentite chagásica e transmissão congênita da doença de Chagas. *Rev Inst Med Trop*. 1963;5(2):62-7.
4. Dias JCP, Coura JR 1997. Epidemiologia. In JCP Dias, JR Coura (organizadores). *Clínica e terapêutica da doença de Chagas*, Editora Fiocruz: Rio de Janeiro; p. 33-66.
5. Brener Z, Gazzinelli RT. Immunological control of *Trypanosoma Cruzi* infection and pathogenesis of Chagas' disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;114(2):103-10.
6. Dias JCP, Dias E. Doença de Chagas. In: Brasil. Ministério da Saúde- SUCAM. *Doença de Chagas: texto de apoio*. Brasília; 1989. p. 13-20.
7. Chagas C. Tripanossomiase Americana. Forma aguda da moléstia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1916;8(1):37-69.
8. Andrade ZA. Anatomia patológica da doença de Chagas. *Rev Goiana Med*. 1958;4(2):103-19.
9. Coura JR. Chagas disease: what is known and what is needed--a background article: *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102(Suppl 1):113-22.
10. Elizare MV. La miocardiopatia chagásica, perspectiva histórica: *Medicina*, Buenos Aires. 1999;59(Suppl II):25-40.
11. Rezende JN. Forma digestiva da moléstia de Chagas. *Rev Goiana Med*. 1959;5:193-227.
12. Porto CC, Porto C. O eletrocardiograma na forma digestiva na moléstia de Chagas. *Rev Goiana Med*. 1959;5:229-39.
13. Chapadeiro E, Lopes ER, Mesquita PM, et al. Incidência de "megas" associados a cardiopatia chagásica: *Rev Inst Med Trop*. 1994;6(6):287-91.
14. Organización Panamericana de La Salud. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas: conclusiones de una consulta técnica. Organización Panamericana de la Salud, Washington DC, 1998.
15. Gallo Júnior L, Morelo Filho J, Maciel BC, et al. Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise. *Cardiovas Res*. 1987;21(12):922-7.
16. Gallo L Jr, Maciel BC, Manço JC, et al. Limitations of facial immersion as a test of parasympathetic activity in man. *J Physiol*. 1988;396(1):1-10.
17. Cunha Neto E, Kalil J. Auto-imunidade na doença de Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1994;4(2):92-100.
18. Higuchi ML. O parasita e a patogenia da forma crônica da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1995;64(1):251-4.
19. Freilij H. Congenital Chagas' disease in a non endemic area. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1992;97(1):78-9.
20. Arteaga-Fernandez E, Barreto ACP, Ianni BM, et al. Incidência da transmissão congênita na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1987;49(1):47-9.
21. Medina-Lopes M das D. Transmissão materno-infantil da doença de Chagas: incidência da forma congênita e da adquirida durante aleitamento. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1992;(1)25:99.
22. Moya P. Enfermedad de Chagas congénita. Conference I curso Latinoamericano de doença de Chagas. Programa Salud Humana, Secretaria de Saúde de Minas Gerais- Uberaba, MG, Brasil. 1983.

# Síndrome de POEMS associada à doença de Castleman. Relato de caso e revisão da literatura\*

## *POEMS syndrome associated with Castleman disease. Case report and literature review*

Letícia Elizabeth Augustin Czczko<sup>1</sup>, Aliana Meneses Ferreira<sup>2</sup>, Nicole Balster Romanzini<sup>1</sup>, Ricardo Hohmann Camina<sup>3</sup>, Eduardo dos Santos Paiva<sup>4</sup>

\*Recebido do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas do Paraná da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A síndrome de POEMS é uma entidade rara e pouco diagnosticada devido a sua variedade de manifestações clínicas, a maior parte delas inespecíficas. Pode estar associada à doença de Castleman em até 25% dos casos, uma entidade histopatológica também pouco comum. O diagnóstico da síndrome de POEMS é clínico, baseado em critérios definidos pela *Mayo Clinic* e seu tratamento ainda é um desafio. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de síndrome de POEMS associada à doença de Castleman.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 52 anos, foi encaminhado ao serviço com quadro de seis meses de evolução de emagrecimento, ginecomastia, hiperpigmentação de face e extremidades e parestesia distal em membros inferiores. Ao exame físico, notava-se também linfonodomegalia difusa. Exames laboratoriais mostravam eritrocitose, trombocitose, hipotireoidismo subclínico, testosterona no limite inferior da normalidade e hiperproteinorraquia. Exames de imagem para detecção de neoplasia foram todos normais. A biópsia de linfonodo supraclavicular esquerdo demonstrou doença de Castleman e a imunofixação sérica evidenciou componente monoclonal de cadeia leve, o que levou ao diagnóstico de síndrome de POEMS associada à doença de Castleman.

**CONCLUSÃO:** A síndrome de POEMS deve ser lembrada em pacientes com quadro neurológico associado à doença mono-

clonal e manifestações clínicas diversas, enquanto a doença de Castleman deve fazer parte do diagnóstico diferencial de linfonodomegalia. A associação das duas entidades, apesar de rara, pode estar presente.

**Descritores:** Doença de Castleman, Síndrome de POEMS.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** POEMS syndrome is a rare, often poorly diagnosed entity because of its variety of clinical manifestations, the majority of them being unspecific. It can be associated with Castleman disease, also a rare histopathological entity, in up to 25% of cases. The diagnosis of POEMS syndrome is a clinical one, based on *Mayo Clinic* criteria, and its management is still a challenge. The objective of this article was to report a case of POEMS syndrome associated with Castleman disease.

**CASE REPORT:** Male patient, 52-year-old was referred to our service due to weight loss, gynecomastia, face and extremities hyperpigmentation and distal paresthesia of lower limbs that have been progressing for 6 months. At clinical examination, diffuse lymphadenopathy was also noted. Laboratory tests demonstrated polycythemia, thrombocytosis, subclinical hypothyroidism, testosterone at the lower limit of normal, and elevated cerebrospinal fluid protein. Images to detect tumors were all normal. A left supraclavicular lymph node biopsy revealed Castleman disease and serum *immunoelectrophoresis* demonstrated monoclonal light chain. With these findings, the diagnosis of POEMS syndrome associated with Castleman disease was established.

**CONCLUSION:** POEMS syndrome should be considered in patients with a neurological condition associated with a monoclonal disease and many diverse clinical manifestations, while Castleman disease might be part of differential diagnosis of lymphadenomegaly. The association of the two entities, though rare, can be present.

**Keywords:** Castleman disease, POEMS syndrome.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de POEMS é definida pela presença de neuropatia periférica (P), organomegalia (O), endocrinopatia (E), desordem monoclonal de plasmócitos (M) e alterações de pele (S). Ainda, pode ser encontrada em combinações variáveis com doença de Castleman, lesões ósseas escleróticas, papiledema, trombocitose, policitemia e edema<sup>1,2</sup>.

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

2. Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

3. Residente de Patologia do Hospital de Clínicas Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

4. Professor do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

Apresentado em 07 de fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 29 de maio de 2012.

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Aliana Meneses Ferreira

Rua Desembargador Mota, 2012/1202 – Centro

80420190 Curitiba, PR.

E-mail: ali\_ferreira@hotmail.com

Sua patogênese parece envolver o aumento de citocinas pró-inflamatórias e de fator endotelial de crescimento vascular (VEGF), porém não é inteiramente conhecida. O diagnóstico de síndrome de POEMS é clínico e baseado nos critérios da *Mayo Clinic*. Cerca de 11% a 25% dos pacientes com POEMS apresentam doença de Castleman na avaliação histológica<sup>2</sup>.

A doença de Castleman corresponde a uma desordem linfoproliferativa caracterizada histologicamente por hiperplasia linfocitária angiofolicular. Parece estar relacionada em alguns casos à infecção por vírus do herpes simplex tipo 8 (HSV-8), ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) e ao aumento de interleucina 6 (IL-6). Há duas formas de acometimento clínico da doença: a forma unicêntrica e a multicêntrica, esta sendo caracterizada por linfadenopatia difusa, com pior prognóstico. Cerca de 25% dos pacientes com doença de Castleman de forma multicêntrica apresentam associação com a síndrome de POEMS<sup>3,4</sup>.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de síndrome de POEMS associada à doença de Castleman, ressaltando a importância do conhecimento desta condição, a qual, apesar de rara, deve fazer parte do diagnóstico diferencial em pacientes com quadro neurológico e outras manifestações inespecíficas.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 52 anos, previamente hipertenso, ex-tabagista e ex-alcoolista, admitido com história de seis meses de evolução de perda de peso, ginecomastia, hiperpigmentação de face e extremidades e parestesia distal associada à fraqueza muscular em membros inferiores, com limitação à deambulação. Não estava em uso de nenhum fármaco de forma contínua.

Ao exame físico encontrava-se emagrecido, com hiperpigmentação em dorso nasal e telangiectasias em face. Havia linfonodomegalia cervical anterior e posterior bilateralmente e supraclavicular bilateral. Os linfonodos eram de pequeno tamanho (cerca de 1 cm), móveis e indolores. À inspeção do tórax, o paciente apresentava ginecomastia importante e ausência de aranhas vasculares em tronco. O exame pulmonar e cardiovascular era normal. Não foram observadas visceromegalias em abdômen. Notava-se linfonodomegalia inguinal bilateral, edema bilateral com cacifo em membros inferiores (+++/4) e hiperpigmentação em pés. Ao exame neurológico, o paciente demonstrava redução da força muscular e sensibilidade vibratória em membros inferiores, além de reflexos patelares e aquilanos abolidos e marcha insegura.

Os exames laboratoriais evidenciaram eritrocitose, trombocitose, hipotireoidismo subclínico, testosterona no limite inferior da normalidade e hiperproteinorraquia. Paciente era HIV negativo, e a função hepática e renal, além da concentração de  $\alpha$ -fetoproteína, era normal. A dosagem hormonal mostrou concentrações de hormônio luteizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), prolactina e subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ -HCG) normais. A concentração de cortisol basal também foi normal, excluindo a possibilidade de insuficiência adrenal.

Foram realizadas tomografia de crânio, tórax, abdômen e pelve, endoscopia digestiva alta, colonoscopia e ecografia de bolsa es-

crotal em busca de neoplasia e todos os exames foram normais. A eletroneuromiografia indicou polineuropatia axonal com componente desmielinizante e a imunofixação sérica evidenciou componente monoclonal de cadeia leve.

A biópsia de linfonodo supraclavicular esquerdo evidenciou doença de Castleman tipo hialino vascular (Figuras 1 e 2). Aventou-se então a possibilidade de síndrome de POEMS associada, com os critérios diagnósticos da *Mayo Clinic* tendo sido preenchidos.

A conduta terapêutica do serviço em relação ao presente caso foi o encaminhamento para o serviço de hematologia e oncologia da instituição, o qual optou por iniciar quimioterapia com talidomida e dexametasona, enquanto o paciente aguarda a liberação de bortezomibe pela justiça. Após o uso de bortezomibe, o plano é a realização de transplante autólogo de medula óssea.

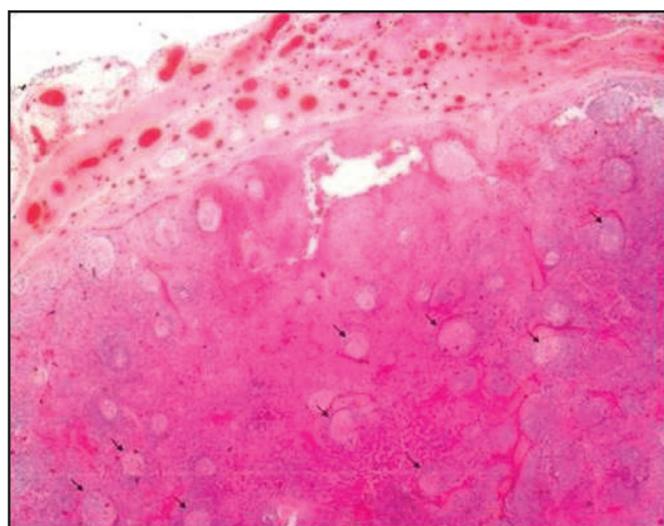


Figura 1 – Linfonodo, 20X, hematoxilina e eosina. Doença de Castleman: hiperplasia folicular, grandes foliculos espalhados na massa de tecido linfóide (setas).

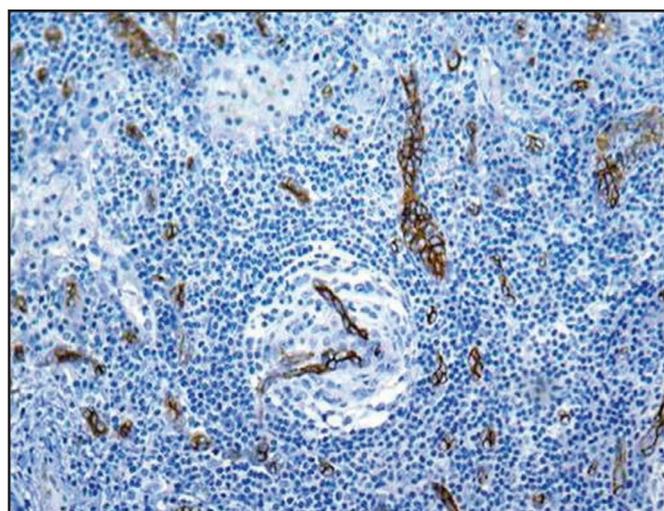


Figura 2 – Linfonodo, 200X. Imuno-histoquímica – CD 34: marcador de células endoteliais demonstrando proliferação vascular com hialinização no interior do foliculo linfóide.

## DISCUSSÃO

A síndrome de POEMS (também denominada mieloma osteoesclerótico, síndrome de Crow-Fukase e síndrome de Takatsuki) consiste em uma desordem monoclonal de plasmócitos caracterizada por neuropatia periférica, organomegalia, endocrinopatia, pico monoclonal e alterações de pele. Ainda, fazem parte da síndrome outros comemorativos não incluídos no acrônimo, tais como: lesões ósseas escleróticas, doença de Castleman, papiledema, trombocitose, edema periférico, baquetamento digital, ascite e policitemia<sup>1,5,6</sup>.

Não se conhece a prevalência da síndrome na população, devido em parte à dificuldade diagnóstica. Sabe-se, entretanto, que se trata de desordem pouco comum a qual acomete principalmente homens em faixa etária média de 51 anos<sup>5</sup>.

A patogênese da síndrome de POEMS parece estar relacionada a um aumento de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a aumento de VEGF, porém não é ainda totalmente conhecida<sup>1,2,5</sup>. A dosagem de VEGF, apesar de ser atualmente um dos critérios diagnósticos, foi normal no paciente em questão.

Para que o diagnóstico seja estabelecido, são necessários três critérios maiores, dos quais dois são mandatórios, e no mínimo um critério menor, de acordo com os critérios da *Mayo Clinic*. Os critérios maiores são: polineuropatia e desordem monoclonal de plasmócitos, que correspondem aos critérios mandatórios, lesões ósseas escleróticas, doença de Castleman e elevadas concentrações de VEGF. Os critérios menores são: organomegalia, excesso de volume extravascular, endocrinopatia, papiledema, alterações de pele, policitemia e trombocitose<sup>2</sup> (Quadro 1). No caso relatado havia a presença de polineuropatia, desordem monoclonal de plasmócitos, doença de Castleman, organomegalia (na forma de linfonodomegalia), endocrinopatia (na forma de ginecomastia e hipotireoidismo subclínico), alterações de pele (hiperpigmentação), policitemia e trombocitose, permitindo o diagnóstico de síndrome de POEMS.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para síndrome de POEMS de acordo com a *Mayo Clinic*

Critérios mandatórios	Polineuropatia Desordem monoclonal proliferativa de plasmócitos
Outros critérios maiores	Doença de Castleman Lesões ósseas escleróticas Aumento de VEGF
Critérios menores	Organomegalia Endocrinopatia Excesso de volume extravascular Alterações de pele Papiledema Trombocitose Policitemia

A neuropatia, a qual ocorre em todos os casos de síndrome de POEMS e consiste no marco clínico principal, é tipicamente sensitivo-motora simétrica e ascendente. Tende a iniciar com acometimento sensorial nos pés, na forma de parestesias e dor em queimação, e posteriormente evoluiu com acometimento motor, levando à fraqueza muscular e dificuldade para deambulação.

O padrão predominante consiste em polineuropatia crônica inflamatória e desmielinizante. Não ocorrem manifestações autonômicas<sup>1,7</sup>. A organomegalia se manifesta na forma de hepatomegalia, esplenomegalia ou adenomegalia e na avaliação histopatológica de linfonodos aumentados tanto doença de Castleman quanto alterações reativas podem ser encontradas<sup>6</sup>. Alterações endocrinológicas ocorrem em cerca de 70% dos pacientes, sendo que a maioria apresenta hipogonadismo manifestando-se com ginecomastia, ou alterações no eixo adrenal. Podem ocorrer também diabetes *mellitus*, hipotireoidismo, galactorreia e hiperparatireoidismo<sup>8</sup>. Entre as alterações de pele observadas, cita-se hiperpigmentação, pletora e acrocianose, telangiectasias e hipertricose<sup>5,9</sup>.

Um dos aspectos clínicos mais evidentes no presente caso foi a ginecomastia. Na maioria dos casos, esta é uma manifestação do hipogonadismo. Não se dispõe de dados para definir se o hipogonadismo na síndrome de POEMS decorre de uma falência primária ou secundária<sup>5</sup>. Já que foram descartadas as doenças que pudessem justificá-la, como tumor testicular, insuficiência hepática, hiperprolactinemia e uso de fármacos, considerou-se o achado da grave ginecomastia como uma alteração endocrinológica decorrente da síndrome, apesar de o paciente não ter apresentado hipogonadismo nos exames laboratoriais, exceto por uma concentração de testosterona no limite inferior da normalidade.

A doença de Castleman é uma desordem linfoproliferativa caracterizada histologicamente por hiperplasia linfonodal angiofolicular e usualmente se apresenta na forma de linfonodomegalias<sup>10</sup>. Sua patogênese está relacionada à infecção pelo HIV, à infecção pelo HSV tipo 8 e ao aumento nas concentrações de interleucina 6 (IL-6)<sup>11</sup>. Há duas variantes histológicas da doença de Castleman: o tipo hialino vascular e o tipo de células plasmocitárias. Da mesma forma, há duas formas principais de acometimento clínico: a forma unicêntrica e a forma multicêntrica da doença<sup>3,4,12</sup>. A forma unicêntrica é a mais comum e na maioria dos casos é assintomática, somente sendo diagnosticada por meio da observação de aumento de linfonodo em exames de imagem. Podem estar presentes sintomas inespecíficos como febre, astenia e emagrecimento. A ressecção completa do linfonodo envolvido leva à cura da doença. A forma multicêntrica, por outro lado, apresenta-se com linfonodomegalia periférica, em cerca de metade dos casos com linfonodomegalia generalizada, e uma variedade de sinais e sintomas como hepatomegalia, febre, sudorese noturna, anemia, hipoalbuminemia, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e perda de peso. A maioria dos linfonodos acometidos nesta forma da doença, diferentemente do presente caso, mostra na avaliação histológica o tipo de células plasmocitárias ou uma variante mista, com o tipo células plasmocitárias alternando com o tipo hialino vascular. O prognóstico nestes casos é reservado, já que não há uma terapia padrão e pelo fato de poder se associar a malignidades como sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodgkin<sup>4,13</sup>. A forma multicêntrica da doença de Castleman pode estar associada à síndrome de POEMS, contrariamente a forma unicêntrica, em até 25% dos casos, enquanto, 11% a 25% dos pacientes com síndrome de POEMS apresentam doença de Castleman na biópsia. Acredita-se que esta associação se deva a um aumento de citocinas pró-inflamatórias comuns<sup>2,11</sup>.

A síndrome de POEMS associada à doença de Castleman deve ser diferenciada de outra entidade denominada doença de Castleman variante síndrome de POEMS. Nesta entidade, há doença de Castleman confirmada na histopatologia, mais frequentemente o tipo hialino vascular, e um ou mais comemorativos da síndrome de POEMS, entretanto, não há neuropatia periférica ou desordem de plasmócitos<sup>2</sup>.

Não está bem definido na literatura o tratamento padrão a ser empregado na síndrome de POEMS, já que não há ensaios clínicos aleatórios e controlados<sup>14</sup>. Há, entretanto, relatos de várias opções já testadas. A resposta ao tratamento é, de um modo geral, avaliada de acordo com a redução ou desaparecimento de proteínas monoclonais no plasma ou urina, com a melhora dos sintomas de ordem neurológica e com a redução das concentrações de VEGF<sup>5,6</sup>.

Pacientes com lesões ósseas escleróticas, usualmente, apresentam boa resposta à radioterapia, a qual tem a vantagem de trazer menor toxicidade sistêmica em relação à quimioterapia. A combinação de melfalan e prednisona, de vincristina, doxorubicina e dexametasona e a combinação de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona vem sendo usados em alguns pacientes, porém melhora significativa é observada em poucos casos (inferior a 30%)<sup>1</sup>. Estudo prospectivo; entretanto, conduzido com melfalan e dexametasona para o tratamento de casos de síndrome de POEMS recém diagnosticados mostrou efetividade de 100% em relação à resposta neurológica<sup>15</sup>. Outra opção disponível se refere ao transplante autólogo de células hematopoiéticas após melfalan em altas doses, a qual vem apresentando excelente resposta, apesar de ser realizada principalmente em pacientes jovens e naqueles com lesões osteoescleróticas difusas devido a sua maior morbidade. Tentativas já foram realizadas em pacientes com associação de POEMS e Castleman, com resultado promissor<sup>1,16</sup>. Lenalidomina, talidomida e bortezomibe são também fármacos usados no tratamento da síndrome de POEMS, com casos relatados de importante melhora no quadro neurológico. Entretanto, devido à neurotoxicidade associada, podem piorar a função neurológica dos pacientes<sup>17,18</sup>. Anticorpos contra VEGF como bevacizumabe parecem ser efetivos e bem tolerados; entretanto, mais estudos são necessários<sup>18,19</sup>.

O prognóstico da síndrome de POEMS varia de acordo com a resposta do paciente à terapia empregada. A história natural da doença consiste na progressão da neuropatia periférica, com o paciente limitado ao leito, e por fim, a morte geralmente por falência cardiorrespiratória e infecção. Alguns fatores podem estar relacionados ao desenvolvimento de novos sintomas ou sinais da síndrome na evolução da doença, como cadeias leves monoclonais na urina ou no plasma em concentração superior a 1 g por dL, apesar de mais estudos serem necessários para identificar fatores preditivos. A sobrevida média dos pacientes parece estar próxima a 13,7 anos; entretanto, fatores como baqueteamento digital e excesso de volume extravascular parecem reduzir a sobrevida. Ainda, a associação com a doença de Castleman pode resultar em piora no prognóstico, devido à relação da última com malignidades<sup>1,2</sup>.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Gibran Avelino Frandoloso, Dr. Guilherme Gameiro Barreto Silva e Dra. Elise Nara Sanfelice pela contribuição no artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Rajkumar SV, Kyle RA, Landaw SA. POEMS syndrome. *www.up-todate.com*.
2. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2011;86(7):591-601.
3. Aster JC, Brown JR, Freedman AS, Lister A, Landwan SA. Castelman's disease. *www.up-todate.com*
4. Sarrot-Reynaud F. Castelman's disease. *Orphanet encyclopedia*. August 2001. Disponível em <http://orphanet.infobiogen.fr>
5. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101(7):2496-506.
6. Scarlato M, Previtali SC. POEMS syndrome: the matter-of-fact approach. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(5):491-6.
7. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:360-7.
8. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(7):836-42.
9. Méndez-Herrera CR, Cordoví-Rodríguez D. POEMS syndrome: a review of the literature. *Rev Neurol*. 2011;53(1):44-50.
10. Dispenzieri A. Castleman disease. *Cancer Treat Res*. 2008;142:293-330.
11. Nishi J, Maruyama I. Increased expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in Castleman's disease: proposed pathomechanism of vascular proliferation in the affected lymph node. *Leuk Lymphoma*. 2000;38(3-4):387-94.
12. Roca B. Castleman's Disease. *A Review*. *AIDS Rev*. 2009;11(1):3-7.
13. Maslovsky I, Uriev L, Lugassy G. The heterogeneity of Castleman disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Med Sci*. 2000;320(4):292-5.
14. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, et al. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;8(4):CD006828.
15. Li J, Zhang W, Jiao L, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood*. 2011;117(24):6445-9.
16. Ganti AK, Pipinos I, Culcea E, et al. Successful hematopoietic stem-cell transplantation in multicentric Castleman disease complicated by POEMS syndrome. *Am J Hematol*. 2005;79(3):206-10.
17. Sobas MA, Alonso Vence N, Diaz Arias J, et al. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castleman disease associated to poems syndrome (MCD-POEMS variant). *Ann Hematol*. 2010;89(2):217-9.
18. Dispenzieri A, Klein CJ, Mauermann ML. Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood*. 2007;110(3):1075-6.
19. Oehadian A, Prasetya D, Fadjar TH. POEMS syndrome: a rare case of monoclonal plasmaproliferative disorder. *Acta Med Indones*. 2010;42(2):100-3.

# Fibrose cística e glomeruloesclerose segmentar e focal. Relato de caso\*

## *Cystic fibrosis and focal and segmental glomerulosclerosis. Case report*

Adriana Carvalho Bezerra<sup>1</sup>, Fernanda Carvalho Bezerra<sup>2</sup>, Lucas Machado Gomes de Pinho Pessoa<sup>2</sup>, Antônio Luiz Carneiro Jerônimo<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital Geral César Cals Oliveira. Fortaleza, CE.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Com o aumento significativo da expectativa de vida de pacientes com fibrose cística (FC), maior número de complicações tem sido relatado em adultos. Há poucos relatos de envolvimento renal na FC. O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de paciente portador desta doença que desenvolveu complicação renal.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 29 anos, há seis anos diagnosticado com FC. Apresentava episódios recorrentes de infecções respiratórias desde a infância. Evoluiu com proteinúria, sendo submetido à biópsia renal.

**CONCLUSÃO:** Há necessidade de conhecer melhor o envolvimento renal em pacientes com FC e monitorar a função renal.

**Descritores:** Doença renal, Fibrose cística, Glomerulonefrite.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** With the significant growth in the life expectancy of cystic fibrosis (CF) patients, a higher number of complications in adults has been reported. There are few reports of renal involvement in CF. The aim of this study is to present the case of a patient with this pathology who developed renal complication.

**CASE REPORT:** male patient, 29 years old, diagnosed with CF six years ago. He had presented recurrent respiratory infections since childhood. He developed proteinuria and underwent a renal biopsy.

1. Graduanda do Curso de Medicina da Faculdade Christus. Fortaleza, CE, Brasil.

2. Graduandos do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

3. Preceptor do Serviço de Clínica Médica do Hospital Geral Dr. César Cals; Professor de Medicina da Faculdade Christus e de Práticas Médicas da Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, CE, Brasil.

Apresentado em 20 de maio de 2012.

Aceito para publicação em 25 de setembro de 2012.

Endereço para correspondência:

Adriana Carvalho Bezerra

Rua Adolfo Gurgel, 133

60192-345 Fortaleza, CE.

Fone: (85) 3265-6668

E-mail: fernandacbezerra@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

**CONCLUSION:** It is necessary to better understand renal involvement in CF patients and consider further monitoring of the renal function.

**Keywords:** Cystic fibrosis, Glomerulonephritis, Renal disease.

### INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária autossômica recessiva, causada por mutações em um gene localizado no braço longo do cromossoma 7. Esse gene é responsável pela codificação de uma proteína com 1.480 aminoácidos denominada regulador da condutância transmembrana, conhecido em inglês como *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), que age na membrana apical das células epiteliais exócrinas, regulando e participando do transporte de eletrólitos através das membranas celulares.<sup>1,2</sup> Existem mais de 1000 mutações descritas no gene da FC, embora cerca de 80% sejam resultantes de uma mutação chamada delta-F508, que resulta na perda do resíduo fenilalanina na posição 508 da proteína (deleção Phe508 ou DF508). A FC tem caráter crônico, progressivo, multissistêmico, sendo mais comum em caucasianos e afetando igualmente ambos os sexos.<sup>2</sup> O paciente portador desta doença apresenta secreções mucosas espessas e viscosas, obstruindo os ductos das glândulas exócrinas. Tal fato contribui para o desenvolvimento de três características básicas da FC: doença pulmonar obstrutiva crônica, níveis elevados de eletrólitos no suor, insuficiência pancreática com má digestão/má absorção e consequente desnutrição secundária. Além de problemas na motilidade intestinal e infertilidade masculina (azoospermia obstrutiva).<sup>1</sup> Geralmente é uma doença letal e rapidamente incapacitante, especialmente nos pacientes que são diagnosticados tardiamente, mas há casos de indivíduos oligossintomáticos. Quanto às manifestações clínicas, observam-se acometimento variado do sistema respiratório com pneumonias recorrentes, bronquiectasias e atelectasias e ainda manifestações gastrointestinais como esteatorreia. É diagnosticada pela presença de pelo menos um achado fenotípico: história familiar de FC ou triagem neonatal positiva, acompanhada de evidência laboratorial de disfunção da CFTR; teste do suor positivo ou diferença de potencial nasal (DPN) positivo; ou pela identificação de duas mutações conhecidas como causa de FC nos genes da CFTR. O teste da triagem neonatal é feito pela tripsina imunorreativa no sangue por punção do calcanhar, com boa sensibilidade e razoável especificidade.<sup>3</sup>

Pacientes com FC atualmente apresentam melhora na sobrevivência. A expectativa de vida era aproximadamente de 20 anos na década

de 1960, elevando-se para 50 anos em pacientes nascidos no início do ano 2000<sup>4</sup>. Assim, FC não é mais só uma doença pediátrica e suas complicações estão sendo mais frequentemente relatadas em adultos. Nos últimos anos tem havido cada vez mais relatos de doença renal em pacientes com FC. Uma possível explicação é que pacientes com FC são mais expostos a fatores potencialmente nefrotóxicos<sup>5,6</sup>, incluindo antimicrobianos e complexos imunes circulantes oriundos de infecções bacterianas agudas e crônicas. No tecido renal observou-se que a proteína CFTR é expressa abundantemente em vários segmentos do nefron, sobretudo no túbulo proximal. A inativação desta proteína pode ocasionar a presença de proteinúria tubular de baixo peso molecular, de expressão variável e comumente sem importância clínica. Apesar disso, observa-se que a excreção de sódio e fármacos pelos rins e sua capacidade de concentrar e diluir a urina estão alterados em pacientes com FC<sup>4</sup>.

Na literatura as lesões renais mais relatadas são: amiloidose, nefrocalcinose, lesão tubular aguda, nefropatia por IgA em associação com a CF, glomerulonefrite pós-infecciosa e casos de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP)<sup>7</sup>. Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* é encontrada em aproximadamente 80% destes indivíduos e a resposta imune contra este patógeno, com formação de imunocomplexos circulantes, ativando a via alternativa do complemento, pode explicar o aumento da suscetibilidade desses pacientes a desenvolverem a glomerulonefrite membranoproliferativa<sup>7</sup>.

Vários estudos têm demonstrado uma maior prevalência de cálculos de oxalato de cálcio em pacientes com FC em comparação ao restante da população não portadora dessa doença autossômica. Estudos de necropsia têm detectado a presença de nefrocalcinose em até 92% dos pacientes com FC, incluindo aqueles com idade inferior a 1 ano. Através de estudo caso-controle, observou-se que pacientes com FC possuem eliminação urinária aumentada de fosfato e oxalato e diminuição da excreção de citrato e magnésio, tais resultados mostram uma predisposição maior desses pacientes a apresentar litíase urinária no futuro<sup>2</sup>. Além disso, pacientes com FC geralmente apresentam aumento do ácido úrico na urina, considerado fator relacionado à nefrolitíase<sup>2</sup>.

O objetivo deste estudo foi apresentar um caso clínico de fibrose cística com proteinúria elevada, cujo diagnóstico histológico foi de glomerulosclerose focal e segmentar (GESF).

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 29 anos, pardo, solteiro, procedente de zona rural, professor, católico. Diagnosticado com fibrose cística na fase adulta em 2006, embora apresentasse episódios recorrentes de infecção respiratória desde nove anos de idade, com internações hospitalares frequentes. Em uma ocasião, foi realizado espermograma, não sendo observado espermatozóides no material examinado, após centrifugação da amostra, o que sugeriu a possibilidade de azoospermia obstrutiva. A suspeita de FC ficou mais evidente quando a dosagem do cloro no suor mostrou valor acima de 60 mEq/L em duas amostras. Finalmente, teve diagnóstico confirmado, com estudo genético que mostrou mutação delta-F508 em um dos alelos do gene da fibrose cística.

Em meados de 2011, por ocasião de uma nova internação devido

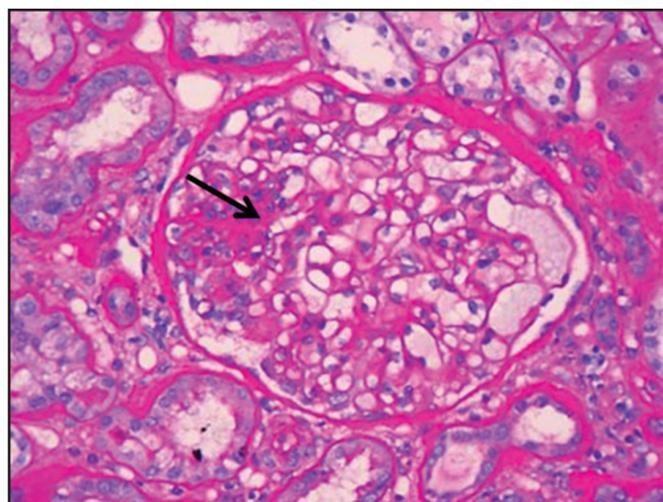


Figura 1 – Fotomicrografia do glomérulo na correlação PAS, mostrando área segmentar de esclerose da alça capilar (seta) e sinéquia da cápsula de Bowman.

à infecção respiratória foi evidenciada a presença de proteinúria elevada (2200 mg/24h), sem edema periférico. Não apresentava outras alterações significativas ao exame físico, apenas baquetamento digital. Realizou biópsia renal com o seguinte resultado: exame microscópico com fragmentos de parênquima renal cortical e medular apresentando 12 glomérulos, 2 globalmente esclerosados, 3 com áreas segmentares de esclerose das alças capilares e sinéquias à cápsula de Bowman (Figura 1). Os demais glomérulos exibiam celularidade conservada e alças capilares de contornos regulares. Os túbulos exibiam focos irregulares de atrofia, alguns deles com cilindros hialinos, circundados por fibrose intersticial moderada. Vasos arteriais de pequeno calibre sem anormalidades histológicas significativas. Na imunofluorescência direta: material submetido a cones por congelamento em criostato e incubado com antissoros conjugados fluoresceinados anti-imunoglobulinas humanas A, G e M, fibrinogênio e cadeias leves Kappa e Lambda. Os cortes revelaram depósitos glomerulares de IgM (++) com padrão segmentar. Demais imunoglobulinas, frações do complemento e fibrinogênio resultaram negativas. A conclusão diagnóstica foi de GESF.

## DISCUSSÃO

É provável que, com o aumento da expectativa de vida de pacientes com FC, as complicações renais em adultos sejam encontradas mais frequentemente, diferentes daquelas relatadas nos pacientes pediátricos. Assim, torna-se importante conhecer o envolvimento renal e o controle frequente da função renal nestes indivíduos. As doenças renais mais descritas nesta população são a nefrocalcinose e nefrolitíase. As razões para um aumento do risco de formação de cálculos renais na FC são multifatoriais, envolvendo um volume urinário baixo e a presença de hipercalcúria, hipocitratúria, hiperoxalúria, e hiperuricosúria<sup>2</sup>. Pacientes com FC recebem suplementos de cálcio, devido a densidade mineral óssea reduzida, o que aumenta o risco de formação de cálculos. A redução ou desaparecimento de bactérias degradantes de oxalato no intestino, especialmente a bactéria *Oxalobacter formigenes*, devido

o uso intensivo de antibióticos nos cuidados da FC, pode induzir a descolonização desses micro-organismos, proporcionando a hiperoxalúria<sup>2</sup>.

Fármacos nefrotóxicos são causas comuns de lesão renal em pacientes com FC, devido aos tratamentos repetidos e, muitas vezes, prolongado com antibióticos ou anti-inflamatórios não hormonais (AINES), ocasionando lesões intersticiais crônicas no parênquima renal<sup>4,6,7</sup>.

Lesões glomerulares são menos frequentes, embora sejam relatadas em algumas casuísticas de biópsia renal e de estudos de necropsia. Não se pode concluir que estas lesões são relacionadas à FC ou secundária a eventos infecciosos e metabólicos tão frequentes nesta condição, ou se apenas coincidentes. Os achados patológicos de biópsia renal encontrados por Yahiaoui e col.<sup>4</sup> em 13 pacientes com FC foram heterogêneos, sendo observados nódulos de Kimmelstiel-Wilson em 3 indivíduos, amiloidose AA com depósito difuso no mesângio, interstício e vasos em outros 03 pacientes, sendo também observada glomerulopatia do tipo GESF, lesão mínima, glomerulonefrite aguda endocapilar, nefropatia por IgA e nefropatia membranosa<sup>4</sup>.

O presente paciente apresentava proteinúria não nefrótica, sem hipertensão arterial e o resultado histopatológico foi compatível com GESF, com depósitos de IgM detectados pela imunofluorescência, o que diferiu do estudo mencionado, onde estes depósitos estavam ausentes<sup>4</sup>.

A GESF responde por aproximadamente 20% dos casos de síndrome nefrótica em crianças e 40% em adultos<sup>9</sup>, sendo a glomerulopatia mais frequente<sup>10</sup>. Nos adultos, a faixa etária com maior incidência está entre 25 e 35 anos de idade. Apesar da identificação de vários fatores que podem se associar à presença de GESF secundária (vírus, drogas, adaptações hemodinâmicas etc), 80% dos casos são idiopáticos<sup>9</sup>. Frequências elevadas de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) e nefrite lúpica apontam para a predominância dessas duas formas histológicas entre as glomerulopatias biopsiadas no Brasil<sup>11</sup>. Em São Paulo, a GESF e a glomerulonefrite membranosa foram as principais glomerulopatias primárias biopsiadas, e a nefrite lúpica, a causa mais comum entre as glomerulopatias secundárias<sup>11</sup>. É provável que o achado de GESF

no caso relatado seja apenas uma associação com FC, embora não se possa descartar que seja secundária a complicações infecciosas. Nos próximos anos, o número de pacientes fibrocísticos com mais de 18 anos vai superar os que estão na faixa etária pediátrica. Atualmente, cerca de 46% da população com FC nos Estados Unidos possui mais de 18 anos de idade. Como consequência, os profissionais da área da saúde devem estar preparados para identificar várias complicações relacionadas à doença<sup>8</sup>. Com este relato de caso tentou-se alertar à comunidade médica para a desordem multissistêmica da FC, em especial para a possibilidade de acometimento renal nestes indivíduos.

## REFERÊNCIAS

1. Dalcin PTR, Abreu e Silva FA. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(2):107-17.
2. Campuzano S, Díaz JJ, Bousño C, et al. Risk of urolithiasis in patients with cystic fibrosis. *Nefrologia* 2009;29(1):61-6.
3. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006;61(7):627-35.
4. Yahiaoui Y, Jablonski M, Hubert D, et al. Renal involvement in cystic fibrosis: diseases spectrum and clinical relevance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(5):921-8.
5. Al-Shawwa BA, Rao AR. Cystic fibrosis and renal disease: a case report. *J Med Case Rep.* 2007;1:24.
6. Southern KW. Acute renal failure in people with cystic fibrosis. *Thorax.* 2007;62(6):472-3.
7. Soriano E, Fischman D, Cheryath P. Membranoproliferative Glomerulonephritis in Patients with Cystic Fibrosis: Coincidence or Comorbidity? A Case Series. *South Med J.* 2008;101(6):641-5.
8. Gore AP, Kwon SH, Stenbit AE. A roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. *J Osteoporos.* 2010;2011:926045.
9. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(25):2398-411.
10. Queiroz MMM, Silva Jr GB, Lopes MSR, et al. Estudo das doenças glomerulares em pacientes internados no hospital geral César Cals (Fortaleza-CE). *J Bras Nefrol.* 2009;31(1):6-9.
11. Bahiense-Oliveira M, Malafrente P. Epidemiologia das glomerulopatias. In: Barros RT, Alves MAR, Dantas M, et al. (editores). *Glomerulopatias: patogenia, clínica e tratamento.* 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2006, p. 55-63.

# Líquen escleroso e atrófico em criança com história de abuso sexual. Relato de caso\*

*Lichen sclerosus et atrophicus in a child with history of sexual abuse. Case report.*

Amanda Braga Peixoto<sup>1</sup>, Gabriele Medina Vilela<sup>2</sup>, Aline Tanus Luz<sup>3</sup>, Livia Grassini da Silva<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), Rio de Janeiro, RJ.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O líquen escleroso e atrófico (LEA) é doença inflamatória crônica, caracterizada por máculas e pápulas branco-nacaradas com espículas córneas, que podem confluir formando áreas homogêneas de hipopigmentação. Sua etiologia é desconhecida, porém há evidências de que esta seja multifatorial com base autoimune. Foram descritos como fatores desencadeantes: infecções genitais prévias, alterações hormonais e trauma local. Pode acometer todas as faixas etárias de ambos os sexos, sendo dez vezes mais comum no sexo feminino. O objetivo deste estudo foi apresentar caso de LEA em paciente pré-pubere com história de possível abuso sexual.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 10 anos, branca, sem comorbidades, foi referenciada ao serviço de dermatologia do Hospital Naval Marcílio Dias para avaliação de lesão branco-nacarada, assintomática na região genital. A responsável pela menor relatou que havia observado a lesão há sete dias. Referia história de abuso sexual em investigação, há oito meses. Ausência de história pessoal e familiar de doença autoimune. Ao exame dermatológico: placas hipocrômico-atróficas, assintomáticas, de superfície apergaminhada, bem delimitadas, simétricas, localizadas nos grandes lábios.

**CONCLUSÃO:** O LEA é doença inflamatória crônica, mais comum em nossa prática do que previamente reportado, cuja etiologia é desconhecida. Existem estudos que comprovam a associação entre LEA e o trauma. Seu reconhecimento nos es-

tágios iniciais permite o tratamento precoce evitando evolução para craurose vulvar na mulher e balanite xerótica obliterante no homem, sendo estas, lesões pré-malignas. O LEA é um exemplo de afecção dermatológica que necessita de abordagem multidisciplinar. As lesões genitais em pacientes jovens devem ser avaliadas por urologistas, pediatras, cirurgiões gerais, ginecologistas, além dos dermatologistas. A suspeição de abuso sexual deve ser aventada pelos médicos nos casos em que mulheres e, especialmente, crianças apresentarem LEA genital.

**Descritores:** Genitália feminina, Líquen escleroso e atrófico, Trauma genital.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) is a chronic inflammatory disease characterized by pearly white macules and papules with horny spicules which can coalesce to form homogeneous areas of hypopigmentation. Its etiology is unknown, but there is evidence that it is multifactorial with an autoimmune basis. Triggering factors were described: hormonal changes, local trauma, and previous genital infections. LSA can affect all age groups and both genders, but its incidence is ten times higher in female than in male patients. The purpose of this study is to report a case of LSA in a prepubertal patient with history of possible sexual abuse.

**CASE REPORT:** Female patient, ten years old, white, no comorbidities, was sent to the dermatology department of Hospital Naval Marcílio Dias for evaluation of ivory-white asymptomatic lesion located in genital area. The person responsible for the minor patient reported that the lesion was observed seven days before. There was referred history of sexual abuse under investigation, eight months before. There is no personal or family history of autoimmune disease. At dermatological examination: asymptomatic, parchment-like surface, well-defined, symmetrical, hypochromic atrophic plaques located in the labia majora.

**CONCLUSION:** Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) is a chronic inflammatory disease, more common in our practice than previously reported, whose etiology is unknown. There are studies showing the association between LSA and trauma. Its recognition in the first stages allows an early treatment avoiding the progression to kraurosis vulvae in women, and balanitis xerotica obliterans in men, which represent premalignant lesions. The LSA is an example of a dermatological condition that requires multidisciplinary approach. Along with the dermatologist examination, genital lesions in young patients should be evaluated by urologists, pediatricians, general surgeons, and gynecologists.

1. Pós-Graduada em Dermatologia do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Médica Graduada pelo Centro Universitário de Volta Redonda (UNIFOA); Estagiária do Serviço de Dermatologia do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Médica Graduada pela Universidade Gama Filho; Estagiária do Serviço de Dermatologia do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Apresentado em 22 de setembro de 2011.

Aceito para publicação em 30 de novembro de 2012.

Endereço para correspondência:

Dra. Gabriele Medina Vilela

Rua Dois de Dezembro nº 62/701 – Flamengo

22220-040 - Rio de Janeiro, RJ.

Fone: (21) 7461-1623

E-mail: gabimedinavilela@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

The suspicion of sexual abuse should be suggested by doctors in cases where women, especially children, have genital LSA.

**Keywords:** Female genitalia, Genital trauma, Lichen sclerosus et atrophicus.

## INTRODUÇÃO

O líquen escleroso e atrófico (LEA) foi descrito inicialmente em 1887 por Hallopeau<sup>1,2</sup> como variante do líquen plano (LP) com tendência à acometimento da genitália e sua histopatologia típica foi descrita por Darier em 1892<sup>2</sup>. Clinicamente, se caracteriza por máculas e pápulas branco-nacaradas, às vezes com espículas córneas, que confluem formando áreas homogêneas de hipopigmentação<sup>1,3</sup>. Sua etiologia é desconhecida, porém existem evidências de que seja multifatorial com base autoimune<sup>1-3</sup>. Foram descritos também como fatores desencadeantes: infecções genitais prévias, alterações hormonais<sup>1,3</sup> e trauma local<sup>4,6,7</sup>. As lesões podem aparecer espontaneamente, sem qualquer fator desencadeante. Nas meninas as lesões podem envolver espontaneamente na puberdade<sup>3</sup>. O objetivo deste relato foi alertar sobre a associação entre LEA e o trauma genital. A suspeição de abuso sexual deve ser aventada pelos médicos nos casos em que mulheres e, especialmente, crianças apresentarem LEA genital<sup>6</sup>.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 10 anos, branca, sem comorbidades, foi referenciada ao Hospital Naval Marcílio Dias para avaliação de lesão branco-nacarada, assintomática na região genital. Ao exame dermatológico, observou-se lesão em placa, hipocrômico-atrófica, bem delimitada, simétrica, assintomática, localizada nos grandes lábios, observada sete dias antes da consulta pela responsável da menor que referiu história de abuso sexual em investigação há oito meses. Negou história pessoal e familiar de doença autoimune. Não foram observadas lesões de LEA em outros locais do corpo. A histopatologia da lesão evidenciou hiperqueratose com tampões foliculares, atrofia da camada espinhosa, degeneração hidrópica da camada basal e presença de infiltrado mononuclear na derme média, sendo conclusivo para LEA. Adotou-se como conduta a terapêutica tópica com tacrolimus a 0,1%, uma vez ao dia. Após três meses de prescrição do tratamento, observou-se melhora significativa da lesão.

## DISCUSSÃO

A etiologia do LEA é desconhecida, porém, existem evidências de que esta seja multifatorial com base autoimune<sup>1-3</sup>. Corroboram com este fato, a história familiar positiva, o aumento da associação com HLA-DQ7<sup>3</sup>. Recentes estudos também mostram importante relação com HLA A29 e B44<sup>2</sup>, além da associação com outras dermatoses autoimunes, tais como: alopecia areata, vitiligo, diabetes *mellitus* e doenças tireoidianas<sup>1</sup>. Foram descritos também como fatores desencadeantes, infecções genitais prévias, alterações hormonais<sup>1,3</sup> e trauma local<sup>4,6,7</sup>. Pode acometer todas as faixas etárias e ambos os sexos, porém afeta mais mulheres do que homens (6-10:1)<sup>3</sup>. Naquelas, tem pico de incidência bimodal, no período pré-puberal e na menopausa,

entre a quinta e sexta décadas de vida<sup>7</sup>. Em homens, a idade média de início é de quarenta e três anos<sup>1</sup>. Três a 10% de todos os casos surgem na infância, em geral aos cinco anos de idade. O fenômeno de Koebner<sup>5</sup> pode ocorrer em pacientes com LEA. No sexo feminino, as lesões anogenitais do LEA podem ter aspecto atrófico, são branco-nacaradas e confluentes, estendendo-se da vulva à região perianal, formando a figura de “oito” ou de “amputada”<sup>3,4,7</sup>. Os sintomas mais frequentes são: prurido, irritação local, dispareunia, dor à defecação e fissuras<sup>2,7</sup>, e se localiza mais frequentemente no clitóris, pequenos e grandes lábios e intróito vaginal<sup>1,3,4</sup>. No sexo masculino, as localizações preferenciais são glândula e prepúcio. Raramente acomete o corpo do pênis e a bolsa escrotal, poupando a região perianal<sup>3</sup>. As lesões são semelhantes às descritas no sexo feminino e podem complicar com estenose de meato uretral desencadeando alterações urinárias e sexuais<sup>1,3</sup>. Dependendo do tempo de evolução da doença, pode complicar-se com balanite xerótica obliterante, sendo esta condição pré-maligna no homem<sup>7</sup>. As alterações histopatológicas são típicas e bem definidas<sup>2</sup>, podendo variar de acordo com o tempo de evolução da doença. Há hiperqueratose com espículas córneas, atrofia da camada de Malpighi, retificação das cristas epidérmicas e degeneração vacuolar da camada basal<sup>2</sup>. Na derme papilar, observam-se faixas de edema, podendo levar a formação de bolhas subepidérmicas e hialinização do colágeno com escassez ou ausência de fibras elásticas<sup>2</sup>. Abaixo desta área hialinizada, há infiltrado inflamatório linfocitário disposto em faixa<sup>3</sup>.

O objetivo do tratamento no LEA é o controle dos sintomas, evitar infecções associadas, prevenir e tratar as complicações como carcinoma espinocelular, estenose uretral e atresia orifical<sup>1</sup>. São descritos como tratamentos tópicos, os corticoides, testosterona ou progesterona e imunomoduladores<sup>1,3</sup>. Nos casos extensos e recalcitrantes podem ser usados acitretina, ciclosporina e UVA. Deve ser ressaltado que o trauma pode ser desencadeante do LEA. Assim, todas as mulheres e principalmente, crianças com LEA genital devem ser investigadas, sobre a possibilidade de abuso sexual, assegurando diagnóstico correto, investigações adicionais relevantes e tratamento adequado<sup>6</sup>. Em caso afirmativo, deverão ser referenciadas ao Conselho Tutelar.

## REFERÊNCIAS

1. Coelho WS, Diniz LM, Souza Filho JB. Líquen escleroso e atrófico – relato de dois casos de apresentação atípica. *An Bras Dermatol*. 2006;81(5 Suppl 3):S297-300.
2. Ridley CM. Genital lichen sclerosus (lichen sclerosus et atrophicus) in childhood and adolescence. *J R Soc Med*. 1993;86(2):69-75.
3. Rivitti EA, Sampaio SAP. Afecções atrófico-escleróticas. In: Rivitti EA, Sampaio SAP (editors): *Dermatologia*. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2008. p. 339-44.
4. Suja Khandpur S, Sugandhan S. Extensive lichen sclerosus et atrophicus. *Indian Pediatr*. 2005;42(11):1150-1.
5. Roken M, Ghoreschi K. Morféia e líquen escleroso. In: Bologna JL, Rapini RP, Jorizzo JL, (editors): *Dermatologia*. 2ª ed. USA: Elsevier; 2008. p. 1476-81.
6. Wood PL, Bevan T. Lesson of the week child sexual abuse enquires and unrecognised vulval lichen sclerosus et atrophicus. *BJM*. 1999;319(7214):899-900.
7. Warrington SA, de San Lazaro C. Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. *Arch Dis Child*. 1996;75(6):512-6.

# Hérnia diafragmática congênita simulando derrame pleural. Relato de caso \*

## *Congenital diaphragmatic hernia simulating pleural effusion. Case report*

Lucas Henrique Vieira<sup>1</sup>, Caroline Del Castanhel<sup>1</sup>, Lívia Justen Tristão<sup>2</sup>, Alessandra Guimarães<sup>2</sup>, Cristiano da Silva Ribas<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital da Cruz Vermelha – Filial do Paraná. Curitiba, PR, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A hérnia diafragmática congênita de Bochdalek se constitui um defeito na posição pósterolateral do diafragma, ocorrendo normalmente na infância, sendo causa importante de hipoplasia pulmonar. Em adultos, é uma ocorrência rara, com pouco mais de 100 casos descritos. Os adultos comumente são assintomáticos, podendo apresentar sintomas gastrointestinais e raramente, sintomas respiratórios inespecíficos. O objetivo deste estudo foi relatar uma apresentação tardia de hérnia de Bochdalek em um adulto com sintomatologia respiratória.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 30 anos, com queixa de dispneia de longa data, que teve o seu diagnóstico realizado após apresentar um quadro similar a um derrame pleural.

**CONCLUSÃO:** Devido à raridade das hérnias diafragmáticas congênitas em adultos, é necessário raciocínio clínico, técnico e tático diferenciado por parte do médico clínico, o que pode evitar graves complicações como pneumotórax e necrose intestinal.

**Descritores:** Derrame pleural, Diagnóstico tardio, Hérnia diafragmática.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Bochdalek congenital diaphragmatic hernia constitutes a defect in the posterolateral position of the diaphragm, usually occurring in childhood and being an important cause of pulmonary hypoplasia. In adults, it is a rare occurrence, with little more than 100 cases reported.

Adults are usually asymptomatic but gastrointestinal symptoms and, rarely, nonspecific respiratory symptoms, can occur. This study aimed at reporting a late presentation of Bochdalek hernia in adult patient with respiratory symptoms.

**CASE REPORT:** Male patient, 30-year-old with a complaint of long-standing dyspnea, who had the diagnosis made after presenting a clinical picture similar to a pleural effusion.

**CONCLUSION:** Since the occurrence of congenital diaphragmatic hernias in adults is very rare, the clinician needs clinical, technical and tactical reasoning, in order to prevent serious complications such as pneumothorax and intestinal necrosis.

**Keywords:** Delayed diagnosis, Diaphragmatic hernia, Pleural effusion.

### INTRODUÇÃO

As hérnias diafragmáticas (HD) congênitas acometem de 1:1200 a 1:12000<sup>1-5</sup> dos nascidos vivos, sendo responsáveis por grande parte dos casos de hipoplasia pulmonar<sup>6,7</sup>. São diagnosticadas, habitualmente, nas primeiras 24 horas de vida, devido à grande disfunção respiratória consequente<sup>1</sup>. As hérnias mais comuns são a de Bochdalek e a de Morgani, causadas pelo desenvolvimento embriológico inadequado do diafragma<sup>1</sup>.

A localização pósterolateral é conhecida como hérnia de Bochdalek (HB) e é distinguida da hérnia retroesternal ântero-medial, que é conhecida como hérnia de Morgagni<sup>1,3</sup>.

Foi descrita, primeiramente, pelo professor de anatomia Bochdalek, em 1848<sup>6-8</sup>, com relato de dois casos cuja etiologia foi atribuída à ruptura da membrana do triângulo lombocostal<sup>2</sup>.

A apresentação da HD ocorre normalmente na infância, com incidência em neonatos, variando de 1:4000 a 1:7000. O diagnóstico nas primeiras oito semanas de vida representa 5% a 25% de todas as HD, sendo um dos defeitos congênitos do tórax mais comuns. É causa de insuficiência respiratória aguda no neonato, com índices de mortalidade descritos, em 1965, entre 35% e 40%, mantendo-se nestes níveis em 1996<sup>2</sup>.

No adulto é uma ocorrência rara, com pouco mais de 100 casos descritos<sup>1,4,6,8</sup>, com incidência entre 1% e 5%, representa aproximadamente 5% das HD. Ocorre predominantemente em mulheres, na proporção de 17 mulheres para cada 5 homens (77%), principalmente na 6ª década de vida, variando em relatos de 23 a 91 anos de idade<sup>2</sup>.

O objetivo do presente estudo foi relatar o caso de apresentação tardia de hérnia de Bochdalek em um adulto com sintomatologia respiratória.

1. Graduando de Medicina da Universidade Positivo. Curitiba, PR, Brasil.

2. Médico Residente de Clínica Médica do Hospital da Cruz Vermelha – Filial do Paraná. Curitiba, PR, Brasil.

3. Médico do Hospital da Cruz Vermelha – Filial do Paraná, Professor de Clínica Médica na Universidade Positivo; Preceptor da Residência de Clínica Médica do Hospital Universitário Cajuru. Curitiba, PR, Brasil.

Apresentado em 15 de abril de 2012.

Aceito para publicação em 30 de outubro de 2012.

Fontes de fomento: Nenhum

Endereço para correspondência:

Lucas Henrique Vieira

Travessa Alberico Figueira, 81/62 – Seminário

80240-420 Curitiba, PR

E-mail: lucasvieira\_89@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 30 anos, sem outras comorbidades, encaminhado ao serviço do Hospital Cruz Vermelha com queixa de dispneia de longa data. Relata história de derrame pleural havia 8 meses de etiologia indeterminada, sendo que não foi possível realizar a drenagem, pois segundo o paciente, tratava-se de um derrame loculado. Com história de derrame pleural associado à dispneia, para nova tentativa de drenagem. Nega perda de peso, febre, expectorações sanguinolentas, trauma e outros sintomas. Ex-tabagista, tendo parado há 8 meses e fumado por 4 anos, cerca de 6 cigarros por dia.

No exame físico, o paciente apresentava-se em bom estado geral, eupneico, corado, hidratado e afebril. A propedêutica cardíaca e abdominal era normal. Na propedêutica pulmonar, apresentava diminuição do murmúrio vesicular e do frêmito toraco-vocal em base pulmonar esquerda, sem presença de ruídos adventícios.

Os exames laboratoriais eram normais com VHS de 9 mm/h, hemoglobina de 15,2 g/dL, leucócitos de 9.050 com 2% de bastonetes e 61% de neutrófilos, glicose de 97 mg/dL e albumina de 4,5 g/dL.

Na investigação radiológica torácica, foi evidenciada obliteração do seio costofrênico esquerdo, com transparência pulmonar normal, compatível com quadro de derrame pleural (Figura 1). Na tomografia computadorizada de tórax, sem contraste, foi observada abertura anormal do diafragma póstero-lateral à esquerda com 4,6 cm, passagem de volumosa massa para a cavidade torácica com mesma densidade ao tecido adiposo e presença de vasos mesentéricos associada à pequena atelectasia compressiva parcial do pulmão, sugerindo o diagnóstico de hérnia de Bochdalek (Figura 2).

O paciente foi então submetido à videotoroscopia para a realização de hernioplastia do diafragma, sendo necessária omentectomia devido ao insucesso na redução da hérnia.

O paciente evoluiu bem, com alta hospitalar no segundo dia pós-operatório, com prescrição de analgesia e fisioterapia respiratória e melhora gradativa dos sintomas descritos.

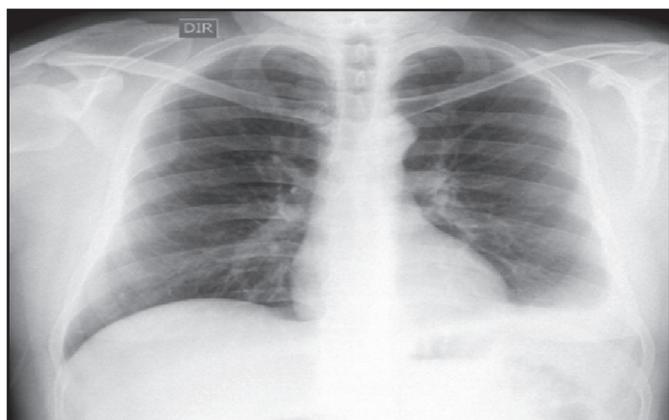


Figura 1 – Radiografia de tórax mostrando obliteração do seio costofrênico esquerdo.



Figura 2 - Tomografia computadorizada de tórax mostrando a passagem de uma massa volumosa para a cavidade torácica.

## DISCUSSÃO

O diafragma se origina do septo transversal na 3ª semana de gestação, a partir do mesentério ventral da parede abdominal anterior. O septo transversal migra, posteriormente, e se une a porções do diafragma que se estendem lateralmente a partir do mesentério dorsal, adjacente ao mediastino e, posteriormente, a partir da parede abdominal, de miótomos que formam bandas musculares<sup>8</sup>. Durante as primeiras semanas de vida embrionária, as vísceras abdominais e torácicas migram livremente por defeitos situados dos dois lados da coluna vertebral denominados hiatos ou canais pleuroperitoneais<sup>8</sup>. Membranas pleuroperitoneais completam a porção posterior do diafragma, fechando esses hiatos, ou canais de Bochdalek, entre a 7ª e a 9ª semanas de gestação<sup>5</sup>. A HD congênita póstero-lateral consiste na persistência dos canais de Bochdalek<sup>8</sup>, pelos quais a herniação de vísceras abdominais é o efeito lógico do aumento da pressão intra-abdominal<sup>2,6,7</sup>.

A HD é mais comum à esquerda ocorrendo em 60% a 80% dos casos<sup>1,5,8</sup>, ao que se atribui a obliteração mais precoce do canal pleuroperitoneal direito e ao efeito de barreira causado pelo fígado<sup>7</sup>. São, geralmente, defeitos pequenos, sendo raros os casos de hérnias grandes ou bilaterais (3% a 6%). Como explicação, tem-se o fato de que hérnias maiores ou bilaterais apresentem maior morbidade ou até mesmo incompatibilidade com a vida<sup>2</sup>.

Notadamente, a HD congênita apresenta-se como malformação única, em contraposição à maioria dos outros defeitos congênitos, que são geralmente múltiplos<sup>2</sup>. A maioria dos casos não possui um saco herniário. Esse é formado por peritônio e pleura parietal e ocorre dependendo do período de desenvolvimento embrionário no qual ocorreu o defeito. Alguns autores advogam que a sua presença pode postergar o aparecimento de sintomas e seu rompimento posterior pode desencadear sintomatologia tardia no adulto<sup>2,8</sup>.

As vísceras mais comumente encontradas na HD à esquerda são o omento maior (em até 73%), estômago (envolvido em 40% dos casos), intestino delgado, colón, baço e gordura retroperitoneal, sendo raramente encontrados no rim, glândula suprarrenal, ureter, fígado, apêndice e pâncreas. As ocasionais hérnias direitas apresentam o fígado, intestino delgado e colón e, mais raramente, a vesícula biliar e o rim herniados<sup>5,8</sup>.

As apresentações tardias são, em sua maioria, assintomáticas<sup>1,4,7</sup> quando diagnosticadas no adulto, sendo elemento de achado casual em radiografia de tórax realizado por outro motivo<sup>1,5</sup>. Apresenta-se no adulto por sintomas relacionados a complicações decorrentes de vísceras abdominais herniadas<sup>6,7</sup>, como encarceramento, estrangulamento, sofrimento e perfuração em nível torácico ou abdominal com suas consequentes intercorrências sépticas<sup>6</sup>.

O efeito de massa no tórax pode causar alterações anatômicas e fisiológicas no sistema cardiorrespiratório, decorrentes da compressão de estruturas aí existentes. Apresenta-se como manifestação aguda em 34% a 46% das casuísticas publicadas, com mortalidade relatada em 32% em vigência de estrangulamento<sup>6</sup>. Quando tratada eletivamente, a letalidade diminui para 3%. Quanto aos sintomas relacionados com sua presença, esses podem apresentar-se como agudos ou recorrentes, devendo essa anomalia entrar no diagnóstico diferencial de abdômen agudo ou dor abdominal<sup>5</sup>.

A história clínica e o exame físico, muitas vezes pobre ou inespecífico, trazem algumas dificuldades ao diagnóstico das HD. Não é infrequente o erro diagnóstico, confundindo-se particularmente com pneumonia que aparece em até 62% das séries de casos em crianças<sup>5</sup>.

Na literatura, há relato de um caso onde o diagnóstico de HD foi confundido com derrame pleural<sup>4</sup>, sendo o paciente submetido à drenagem de tórax com posterior saída de bile pelo dreno, devido a uma perfuração do intestino delgado que se encontrava na cavidade torácica. Há também o relato de um paciente que foi submetido erroneamente ao esquema de tratamento da tuberculose, devido às imagens sugestivas que a HD simulava na radiografia de tórax<sup>4</sup>.

O diagnóstico pode ser obtido por exames de imagens do tórax, principalmente quando vísceras ocas ascendem à cavidade torácica. A radiografia de tórax pode mostrar apagamento do seio costofrênico, elevação da cúpula diafragmática e imagens aéreas ou hidroaéreas no tórax<sup>4</sup>. Algumas vezes podem ser definidas imagens de alças intestinais ou colônicas e mesmo sombra de vísceras parenquimatosas. O derrame pleural é uma associação comumente encontrada<sup>2,5</sup>.

A tomografia computadorizada pode facilmente diagnosticar mesmo pequenas hérnias. A utilização de cortes finos, de 5 e 1 mm, e a reconstrução em eixos axial, coronal e sagital reduz os erros de identificação, embora falsos positivos e falsos negativos ocorram<sup>4</sup>. O diagnóstico definitivo pode ser obtido com exames contrastados, embora contraindicados quando há suspeita de in-

tercorrências<sup>6</sup>. A endoscopia pode ser útil na avaliação de possíveis complicações gástricas<sup>2</sup>.

O tratamento das HD é cirúrgico e consiste na redução dos órgãos herniados e fechamento do orifício diafragmático, primário ou com auxílio de próteses sintéticas (principalmente em defeitos grandes ou com pouco tecido em seu limite posterior)<sup>1,4</sup>. A utilização bem sucedida de acessos minimamente invasivos, abdominal e torácico, é descrita, embora o tratamento laparoscópico seja dificultado pela localização posterior do defeito<sup>2</sup>.

No caso apresentado, houve dificuldade no diagnóstico inicial, sendo que a conduta adequada foi tomada no momento em que foi detectada a herniação na imagem tomográfica.

## CONCLUSÃO

A hérnia de Bochdalek, habitualmente, manifesta-se nos primeiros meses de vida. As ocorrências em adultos são raras e apresentam sintomas inespecíficos, sendo os gastrointestinais mais observados, seguidos dos respiratórios. Há, portanto, grande dificuldade diagnóstica, impondo a necessidade de raciocínio clínico, técnico e tático diferenciados. O diagnóstico adequado evita complicações potencialmente graves como pneumotórax, hemo-tórax, estrangulamento da hérnia ou necrose intestinal.

## REFERÊNCIAS

1. De Souza HP, Breigeiron R, De Oliveira JK. Hérnia diafragmática congênita simulando tumor de cólon em paciente adulto jovem. *Revista AMRIGS*. 2004;48(4):265-7.
2. Oliveira DRCE, Rodrigues Jr AJ. Hérnia de Bochdalek em adulto. *Rev Col Bras Cir*. 2007;35(1):40-4.
3. SABISTON tratado de cirurgia: a base biológica da prática cirúrgica moderna. 17ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
4. Kadian YS, Rattan KN, Verma M, et al. Congenital diaphragmatic hernia: misdiagnosis in adolescence. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2009;14(1):31-3.
5. Lee EJ, Lee SY. "Fluid" shift on chest radiography: Bochdalek hernia. *CMAJ*. 2010;182(8):E311-2.
6. Niwa T, Nakamura A, Kato T, et al. An adult case of Bochdalek hernia complicated with hemothorax. *Respiration*. 2003;70(6):644-6.
7. Juwarkar CS, Kamble DS, Sawant V. A late presenting congenital diaphragmatic hernia misdiagnosed as spontaneous pneumothorax. *Indian J Anaesth*. 2010;54(5):464-6.
8. Salaçin S, Alper B, Çekin N, et al. Bochdalek hernia in adulthood: a review and an autopsy case report. *J Forensic Sci*. 1994;39(4):1112-6.

# O clínico e a superespecialização

## *Clinicians and their super-specialization*

A clínica médica vem retomando sua força dentro da medicina. A especialização é necessária e indispensável; porém, sua banalização tornou-se cara e insustentável para o sistema de saúde. O usuário possui vários médicos especialistas, mas segue sem “dono”. Passou a ter um plano de saúde e não um médico. Isso é muito arriscado e caro.

Na economia atual, onde se busca qualidade a um preço acessível, o Bom Clínico resurge como a melhor alternativa para a sustentabilidade do sistema, em qualquer nível, seja ambulatorial ou hospitalar.

Mas o que seria um Bom Clínico? Para mim, é aquele médico inquieto, medroso, avesso a rotina, estudioso, empático, ciente dos seus limites, resolutivo e com uma boa formação. No Brasil, as boas universidades, as residências credenciadas pelo Ministério da Educação e Cultura (MEC) e as especializações reconhecidas pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica são as melhores opções na formação adequada do Bom Clínico.

Lembre-se de que o Bom Clínico consegue resolver de 70% a 80% dos problemas de saúde dos seus clientes. Lança mão do que é mais simples e eficaz na medicina moderna, apesar de toda a tecnologia disponível no século XXI: uma boa anamnese e um exame clínico minucioso. O Bom Clínico pode pedir poucos exames, mas bem solicitados e embasados no quadro clínico individualizado do paciente, ao invés de abusar de uma propedêutica extensa e sem significado, fundamentada na falsa proteção do médico e na “vontade” sem justificativa do cliente “bem informado”. Gostaria de enfatizar que existem excelentes Clínicos especialistas também e estes, não raro, são referências em suas áreas.

Concordo plenamente com o MEC sobre a obrigatoriedade da Clínica Médica como pré-requisito para qualquer especialidade clínica. Especialistas sem uma formação mínima de Clínica Médica certamente serão muito mais caros para o sistema e perigosos para os pacientes. É claro, existem exceções.

O profissional que possui uma visão global da situação e do sistema em que está inserido, atualmente, é o mais valorizado no mercado de trabalho, não só na medicina. O Bom Clínico tornou-se um excelente investimento para planos de saúde e hospi-

tais. Felizmente, voltou a figurar como “sonho de consumo” dos usuários do sistema de saúde.

Na medicina preventiva, o Bom Clínico é o cerne do sistema. Resolve a maioria dos casos e encaminha com sensatez e maior precisão ao especialista. Economiza dinheiro utilizando atenção e cumplicidade com o seus clientes.

No âmbito hospitalar, o Bom Clínico aparece como peça indispensável no controle da qualidade do serviço e da segurança dos pacientes. Os mais avançados hospitais do mundo possuem equipes de Clínica Médica (Medicina Interna ou Hospitalistas) fortes e atuantes, sinal de eficiência com economia. A Clínica Médica é o lubrificante das engrenagens das instituições hospitalares, promovendo uma continuidade do cuidado e criando uma referência para o paciente e seus familiares. Centraliza as informações, facilitando o entendimento das condutas e evoluções pelos pacientes e familiares.

Analisando a situação sob as várias visões – do paciente, do médico, da enfermagem, dos familiares e dos gestores –, o Bom Clínico, indiscutivelmente, é a melhor alternativa. Assim como em todas as frentes – ambulatorial, urgência e internação.

Infelizmente, sabemos que esta não é a realidade da maioria dos Clínicos brasileiros. Sucateados e mau pagos, acabam caindo no sistema, que é extremamente cruel. A valorização do Bom Clínico ressurge a partir da nossa atuação direta com os pacientes. O mercado pede, o cliente exige e a boa medicina agradece. Bem vindo de volta, meu Bom Clínico!

*Breno Figueiredo Gomes*

Clínico Geral

Presidente da SBCM-MG

Hospital Felício Rocho

[www.feliciorocho.org.br](http://www.feliciorocho.org.br)

Atentia - Atenção Médica

Rua Uberaba, 370/406 - Barro Preto - BH – MG

Tel: (31) 3295-1183 / 3295-2370

Celular: (31) 9973-5949

[www.atentia.com.br](http://www.atentia.com.br)

## III Brasil Prevent / I América Latina

### III Brasil Prevent / I Latin America

O documento tem como objetivo fornecer uma visão geral das doenças cardiovasculares e traçar ações estratégicas para reduzir a prevalência de fatores de risco que contribuem para a alta mortalidade e morbidade.

Levando em consideração a Declaração Política da Reunião de Alto Nível das Nações Unidas sobre Prevenção e Controle das Doenças Não Transmissíveis (DCNT)<sup>1</sup>. Referendando a meta global de redução de 25% na mortalidade precoce por doenças não transmissíveis até 2025<sup>1</sup>, estabelecida na Assembleia Mundial de Saúde (WHA) 65,8, em consonância com a Reunião de Alto Nível das Nações Unidas sobre Prevenção e Controle das DCNT, Reconhecendo que, em 2008, 36 milhões (63%) das mortes globais foram causadas por DCNT, das quais 9 milhões ocorreram antes dos 60 anos de idade e que, além disso, quase 80% das principais doenças crônicas (29 milhões) ocorreram em países de baixa e média renda, Reconhecendo, finalmente, que as doenças cardiovasculares continuarão sendo a principal causa de morte no mundo, cerca de 7,3 milhões/ano, número que deverá superar 23,6 milhões até 2030<sup>2</sup>, especialmente na América Latina, onde cerca de 40% das mortes ocorrem durante os anos mais produtivos de vida<sup>3</sup>. No Brasil, as DCNT são um problema de saúde de grande magnitude, correspondendo a 72% das causas de morte, especialmente doenças cardiovasculares (31,3%), câncer (16,3%), doenças respiratórias crônicas (5,8%) e diabetes (5,2%), afetando indivíduos de todos os níveis socioeconômicos e, mais especificamente, aqueles que pertencem a grupos vulneráveis, como os idosos e as pessoas com baixo nível educacional e econômico<sup>3</sup>. No Brasil, 300 mil morrem anualmente devido a doenças cardiovasculares, como infarto, acidente vascular encefálico, insuficiências cardíaca e renal ou morte súbita, o que significa 820 mortes por dia, 30 mortes por hora ou uma morte a cada 2 minutos<sup>3</sup>. Estima-se que a redução de 10% da taxa de mortalidade causada por doença isquêmica do coração e acidente vascular encefálico geraria uma economia estimada em US\$ 25 bilhões por ano para os países de baixa e média renda<sup>4,5</sup>. É amplamente conhecido o papel das sociedades médicas e suas associações como agentes críticos de mudança na abordagem da carga de doenças cardiovasculares no mundo.

#### DELIBERAÇÕES:

1. Trabalhar coletivamente em defesa das metas globais\* para prevenção e controle de DNT abrangendo o uso de medicamentos e dos principais fatores de risco (sedentarismo, hipertensão, ingestão excessiva de sódio e de gordura saturada, tabagismo, obesidade, consumo excessivo de álcool, hipercolesterolemia),

para prevenir infarto agudo do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos<sup>6</sup>.

#### \*Metas globais para a prevenção e o controle das DCNT<sup>6</sup>

- Redução relativa de 25% na mortalidade por DCNT
  - Redução relativa de 10% da prevalência de inatividade física em adultos
  - Redução relativa de 25% na prevalência de hipertensão arterial (definida como pressão arterial sistólica  $\geq$  140 mmHg e diastólica  $\geq$  90 mmHg)
  - Redução da ingestão média de sal da população adulta  $\leq$  5 g/d (2.000 mg de sódio)
  - Redução relativa de 30% da prevalência de tabagismo
  - Redução relativa de 15% da ingestão de ácidos graxos saturados, com o objetivo de atingir o nível recomendado inferior a 10% das necessidades diárias de gordura
  - Redução relativa da prevalência de obesidade
  - Redução relativa de 10% do consumo excessivo de álcool
  - Redução relativa de 20% de hipercolesterolemia
  - Metade das pessoas (50%) elegíveis deverá receber aconselhamento e terapia medicamentosa para prevenir ataques cardíacos e acidentes vasculares encefálicos
- Disponibilidade de tecnologias e medicamentos essenciais, incluindo genéricos, para 80% da população portadora de DCNT tanto no setor público como no privado
2. Implementar políticas públicas para prevenção e controle das DCNT na população em geral e nos grupos específicos, no Brasil e nas Américas, para atingir a meta global de redução de 25% na mortalidade prematura até 2025.
  3. Defender coletivamente o controle das DCNT, incluindo-as em discussões de fóruns nacionais e internacionais.
  4. Trabalhar em conjunto na redução da mortalidade, morbidade e incapacidade causadas pelas DCNT, por meio de ações conjuntas de prevenção e promoção da saúde, associadas com diagnóstico precoce e tratamento.
  5. Fornecer o mais alto nível de educação médica continuada e conhecimento científico para os profissionais de atenção primária, cardiologistas, enfermeiros intensivistas e outros profissionais de saúde.
  6. Agir sobre os determinantes sociais que influenciam os fatores de risco para DNT, por meio de políticas governamentais para promover ambientes físicos e sociais adequados para a redução da exposição ao risco, facilitando a adoção de hábitos saudáveis por parte da população, em ambientes escolares, de trabalho e de lazer, espaços urbanos e outros.
  7. Atuar com os governos para o desenvolvimento e aplicação de um programa de prevenção cardiovascular nos países, estabelecendo formas de avaliação dos resultados junto à população.
  8. Treinar e qualificar os profissionais de saúde para o tratamento das emergências cardiovasculares e encorajar os leigos a obterem técnicas e competências em ressuscitação cardiopulmonar utilizando protocolos estabelecidos pelas sociedades científicas.

9. Desenvolver projetos colaborativos que apoiem a abordagem “curso de vida”, que enfatiza a promoção da saúde e estratégias de prevenção para minimizar o risco de DNT, em todos os estágios da vida.

10. Mobilizar os meios de comunicação para levar informações contínuas sobre a importância das doenças cardiovasculares, seus principais fatores de risco e formas de prevenção, ampliando a divulgação para a população com o intuito de evitar sua ocorrência e ressaltar a importância do diagnóstico precoce para reduzir a mortalidade.

11. Implementar ações para aquisição de informação epidemiológica, incluindo mortalidade e morbidade cardiovascular, execução e manutenção de registros já existentes em alguns dos signatários, visando o desenvolvimento de estratégias que promovam o planejamento das ações de saúde.

12. Criar um fórum internacional de discussão permanente para monitorar as ações voltadas para prevenção, diagnóstico e tratamento dos fatores de risco cardiovascular na América Latina.

13. Estabelecer campanhas de prevenção cardiovascular, promovendo esforços consistentes para obter a meta de redução de 25% da taxa de mortalidade até 2025. As Campanhas devem envolver os fatores de risco cardiovascular: tabagismo, alimentação inadequada, ingestão excessiva de sódio, inatividade física, obesidade, hipertensão arterial,

hipercolesterolemia e diabetes, como especificado nas diretrizes e pela Organização Mundial de Saúde (World Health Organization). Este documento foi elaborado com a participação de Carlos Alberto Machado, Daniel Piñeiro, Donna K. Arnett, Fausto Pinto, Gláucia Maria M. Oliveira, Hans F. Dohmann, Jadelson P. Andrade, Luiz Alberto P. Mattos, Sidney C. Smith Jr. e Stephan Gielen. As seguintes entidades apoiam e recomendam todos os termos contidos neste documento: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Sociedade Interamericana de Cardiologia (SIAC), *Ameri-*

*can Heart Association* (AHA), Sociedade Europeia de Cardiologia (European Society of Cardiology, ESC), Federação Mundial do Coração (World Heart Federation, WHF).

*Sociedade Brasileira de Cardiologia*

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. 65th World Health Assembly document A65/54: Second report of Committee A. Published May 25, 2012. Disponível em: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA65/A65\\_54-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_54-en.pdf). Acessado em 4 de novembro de 2012.
2. World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: policies, strategies, and interventions. Published 2011. Disponível em: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/atlas\\_cvd/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/). Acessado em 4 de novembro de 2012
3. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011-2022. Ministério da Saúde  $\frac{3}{4}$  Secretaria de Vigilância à Saúde.
4. Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E, Reddy KS, Farzadfar F, Lozano R, Rodgers A. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. *Lancet*. 2007;370:2054-2062.
5. Smith SC Jr, Collins A, Ferrari R, Holmes DR Jr, Logstrup S, McGhie DV, Ralston J, Sacco RL, Stam H, Taubert K, Wood DA, Zoghbi WA. Our time: a call to save preventable deaths from cardiovascular disease (heart disease and stroke). Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/09/17/CIR.0b013e318267e99f>. citation, Acessado em 4 de novembro de 2012.
6. World Health Organization. Revised [third] WHO discussion paper on the development of a comprehensive global monitoring framework, including indicators, and a set of voluntary global targets for the prevention and control of NCDs. Published July 2012. Disponível em: [http://www.who.int/nmh/events/2012/ncd\\_discussion\\_paper/en/index.html](http://www.who.int/nmh/events/2012/ncd_discussion_paper/en/index.html) - Acessado em 4 de novembro de 2012.