

Fundada em 1989

Presidente
Antonio Carlos Lopes

Vice-Presidente
César Alfredo
Pusch Kubiak

Secretário
Mário da Costa
Cardoso Filho

1º Tesoureiro
Zied Rasslan

Diretores

Assuntos Internacionais
Flávio José Mombru Job
Proteção ao Paciente
Luiz José de Souza
Marketing e Publicidade
Maria de Fátima
Guimarães Couceiro

Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Rua Botucatu, 572 - Conj. 112
04023-061 - São Paulo, SP
Fone: (11)5572-4285
Fax: (11)5572-2968
E-mail: sbcm@sbcm.org.br

Indexada 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 Revista da Sociedade
Brasileira de Clínica Médica
não assume qualquer
responsabilidade pelas
opiniões emitidas nos artigos

E-mail para o envio de artigos: revista@sbcm.org.br

Sumário

EDITORIAL

101

Buscando a excelência na disseminação do conhecimento científico

Searching for excellence in the dissemination of scientific knowledge
João Manoel Theotonio dos Santos

ARTIGOS ORIGINAIS

102

Estudo do perfil de resistência antimicrobiana das infecções urinárias em mulheres atendidas em hospital terciário

Study of antimicrobial resistance profile of urinary tract infections in women attended community hospital in tertiary
Antônio Chambó Filho, Alice Schultes Camargo, Fernanda Alves Barbosa, Tatiana Fernandes Lopes, Yorrane Ribeiro Motta

108

Achados tomográficos renais em um hospital universitário

Renal computed tomography findings at a university hospital
Luís Alberto Batista Peres, José Roberto Leonel Ferreira, Aline Letícia Kozak, Ana Cristina Dresch, Flávia Cristina Kufner

112

Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia

Assessment of quality of life of cancer patients undergoing chemotherapy
Fábio de Souza Terra, Ana Maria Duarte Dias Costa, Lidiane de Lima Damasceno, Thatiane da Silva Lima, Cibelle Barcelos Filipini, Marília Aparecida Carvalho Leite

118

Prevalência da tuberculose em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana em Vitória, ES

Tuberculosis prevalence in human immunodeficiency virus infected patients in Vitória, ES
Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto, Nilo Fernando Rezende Vieira, Fernanda Sperandio Cott, Felipe Márcio Araújo Oliveira

123

Análise dos aspectos epidemiológicos dos candidatos à doação de órgãos no Estado do Pará

Analysis of the epidemiological aspects of candidates for organ donation in the state of Pará
Margarida Perpetuo da Silva Conceição, Antônio Jorge Barbosa de Oliveira, Roberto Waldesmand Farias Pontes, Nathalya Botelho Brito

129

Avaliação da qualidade de vida de idosos atendidos em um ambulatório de Geriatria da região nordeste do Brasil

Quality of life assessment in elderly assisted in a geriatrics ambulatory of Northeast Brazilian region
Igor Marcelo Castro e Silva, Kátia Lima Andrade

135

Estresse e suporte social entre os cuidadores de crianças com retardo mental no estado de Alagoas

Stress and social support among children's caregivers with mental retardation in the state of Alagoas
Gabriela Gama Silva, Edla Cavalcanti Amorim, Ana Carolina Santos Silva, Divanise Suruagy Correia

140

Saúde, espiritualidade e ética: a percepção dos pacientes e a integralidade do cuidado

Health, spirituality and ethics: patients' perceptions and comprehensive care
Gabriela Romano de Oliveira, José Fittipaldi Neto, Mariana Costa Salvi, Stéphanie Marques de Camargo, Janaina Lopes Evangelista, Daniele Corcioli Mendes Espinha, Giancarlo Lucchetti

145

Transtorno de estresse pós-traumático em vítimas de violência

Posttraumatic stress disorder in victims of domestic violence
Grazielle Vidoto Cervantes, Fabiana Schuelter-Trevisol, Luciano Kurtz Jornada

MEDICINA DE URGÊNCIA

150

Síndrome de lise tumoral: uma revisão para o clínico

Tumor lysis syndrome: a review for the clinician
Fernando Sabia Tallo, Leticia Sandre Vendrame, Renato Delascio Lopes, Antonio Carlos Lopes

ARTIGOS DE REVISÃO

155

Tropical diseases-associated kidney injury

Lesão renal associada a doenças tropicais
Geraldo Bezerra da Silva Junior, Elizabeth De Francesco Daher

165

Vitamina D and tuberculosis

Vitamina D e tuberculose
Ana Lúcia Innaco de Carvalho, Nilton José Fernandes Cavalcante

170

Bacteriúria assintomática em mulheres diabéticas: revisão sistemática

Asymptomatic bacteriuria in diabetic women: systematic review
Igor Schonhofen, Ubirajara Barroso Júnior, Mário de Seixas Rocha, Carlos Geraldo Guerreiro de Moura, Constança Margarida Sampaio Cruz, Gyogyevara Sol Queiroz Andrade Patriota, Gabrielli Tigre Cunha

178

O idoso portador de diabetes mellitus sob a perspectiva odontológica

Elderly patient with diabetes mellitus in a dental prospect
André Luis Costa Cantanhede, Kátia Maria Martins Veloso, Liana Linhares Lima Serra

RELATOS DE CASOS

183

Tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e comorbidades hepáticas. Relato de caso e revisão da literatura

The challenge of treating diabetes mellitus type 2 oral antidiabetic agent when liver comorbidities represent a problem. Case report and literature review
Isabela Montefusco Cavalcante Ferreira, Samarah Paula Nascente Jorcelino, José Maria Cabral

194

Piomiosite tropical: correlação anatomoclínica. Relato de caso

Tropical pyomyositis: anatomoclinical correlation. Case report.
Bruno Borges Taguchi, José de Arimatea Francisco, Pompeu Tome Ribeiro de Campos, Carlos Osvaldo Teixeira, Maria Aparecida Barone Teixeira

197

Rara associação entre linfoma não-Hodgkin e encefalopatia de Hashimoto. Relato de caso

Rare association among non-Hodgkin's lymphoma and Hashimoto's encephalopathy. Case report
João Gaspar Corrêa Meyer Neto, Pedro Carvalho, Guilherme Penna, Luiz Fernando Cezar

201

Paracoccidiodomicose subaguda abdominal em paciente adulto imunocompetente. Relato de caso

Abdominal subacute paracoccidiodomycosis in an immunocompetent adult patient. Case report
Cristiane Marcos Soares Dias Ferreira, Nice Guimarães de Oliveira Souza, Flaviane Maria Tostes, Natália Nolasco Segheto, Bruna Damásio Moutinho

204

Vinte anos de hipertensão arterial refratária sem diagnóstico. Relato de caso

20 years of refractory hypertension without diagnosis. Case report
Nicollas Nunes Rabelo, Grazielle de Araújo Afonseca, Joaquim Domingos Soares, Fernando Sabia Tallo, Renato Dalascio Lopes, Neiffer Nunes Rabelo

ERRATA

210

Descrição epidemiológica dos casos de Influenza H1N1 em serviço médico terciário do Hospital de Urgências e Emergências de Rio Branco

Epidemiological description of Influenza H1N1 cases in tertiary medical service Rio Branco's Urgency and Emergency Hospital
Mariane Rodrigues Wanderley

Buscando a excelência na disseminação do conhecimento científico

Searching for excellence in the dissemination of scientific knowledge

Nos últimos 10 anos, a Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica manteve sua missão de ser um veículo de atualização dos clínicos de todo país. Neste período publicamos artigos originais, artigos de revisão e relatos de caso, oriundos de Hospitais e Universidades de todos os estados da federação; e com esta postura democrática atendemos parte das necessidades de educação continuada dos clínicos brasileiros.

Estamos agora passando por uma transformação na forma de fazer nossa revista, buscando o padrão de excelência dos periódicos científicos nacionais e internacionais que estão indexados nas mais prestigiadas bases de dados do mundo; hoje estamos indexados nas bases de dados LILACS e LANTIDEX, mas acreditamos que podemos ampliar nossa visibilidade para a comunidade científica nacional e internacional; outros periódicos brasileiros passaram por este processo de adequação às necessidades para integrarem bases de dados que atraíam artigos originais com conteúdo científico mais acadêmico, provenientes de dissertações de teses de mestrado e de doutorado, além de outras pesquisas oriundas destes centros universitários produtores de novos conhecimentos.

Nesta edição da revista publicamos artigos muito interessantes e elegantes, entretanto, como dito no editorial da revista anterior, nossa seleção para publicação de artigos originais passará a ser cada vez mais criteriosa, com ênfase na originalidade e relevância dos temas apresentados, na confiabilidade dos resultados obtidos, bem como na qualidade da informação para o avanço do conhecimento científico.

Para facilitar o processo de submissão do artigo, revisão por pares, avaliação dos editores e resposta quanto ao aceite ou não para publicação, brevemente disponibilizaremos uma página no *site* da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, da mesma forma que vem sendo feito pelos principais periódicos científicos do mundo. Também estamos providenciando a aquisição de um *Digital Object Identifier* (DOI) para nossa revista, o que irá possibilitar que os artigos publicados e citados sejam localizados com maior agilidade.

A publicação em edição digital em português, inglês e espanhol, certamente irá alcançar um número maior de leitores, com consequente aumento do interesse em publicar na nossa revista.

Finalizando, gostaríamos de agradecer todos aqueles que nos prestigiaram nestes 10 anos e dizer que continuamos contando com todos vocês.

*João Manoel Theotonio dos Santos
Membro do Conselho Editorial da Revista
da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*

Estudo do perfil de resistência antimicrobiana das infecções urinárias em mulheres atendidas em hospital terciário*

Study of antimicrobial resistance profile of urinary tract infections in women attended at a tertiary hospital

Antônio Chambô Filho¹, Alice Schultes Camargo², Fernanda Alves Barbosa², Tatyana Fernandes Lopes², Yorrane Ribeiro Motta²

*Recebido do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória, ES.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As infecções do trato urinário (ITU) representam significativa morbidade na população e elevados custos nos cuidados de saúde, sendo cada vez mais comum o isolamento de cepas resistentes em pacientes não internados. O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência e o perfil de resistência antimicrobiana dos uropatógenos que acometeram mulheres na cidade de Vitória, ES.

MÉTODO: Estudo retrospectivo, baseado nos arquivos da microbiologia do hospital Universitário da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), no período de novembro de 2007 a março de 2010. Foram incluídas todas as uroculturas, sem limite de idade, oriundas da demanda ambulatorial.

RESULTADOS: Foram analisadas 5564 uroculturas, sendo 585 (10,5%) positivas, 4440 (79,8%) negativas e 539 (9,7%) contaminadas. Houve diferença significativa na média de idade do grupo com resultado positivo (43,62) e negativo (40,04), mas não houve diferença de média de idade quando se relacionou idade e micro-organismo isolado. Os uropatógenos mais comumente isolados foram: *E. coli* (69,9%), *Klebsiela pneumoniae* (6%), *Staphylococcus saprophyticus* (5,1%) e *Proteus mirabilis* (3,1%). O antibiótico que apresentou o maior índice de resistência, tanto para *E. Coli* (44%), quanto para os demais micro-organismos (16,6%), foi a ampicilina. Observou-se, ainda, tendência significativa de resistência da *E. Coli* ao ciprofloxacino ao longo dos meses estudados.

CONCLUSÃO: Este tipo de monitoramento constitui importante ferramenta na escolha antibiótica empírica segura e eficaz, de

forma a evitar erro terapêutico, diminuindo a morbimortalidade, os custos e o desenvolvimento de multirresistência bacteriana.

Descritores: Antibiótico, Estudo retrospectivo, Infecção do trato urinário, Mulheres, Resistência bacteriana, Urocultura.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The infection of the urinary tract (ITU) represents significant morbidity in the population, and elevated costs in health care, with the isolation of resistant strains in nonhospitalized patients being increasingly more common. Our goal was to evaluate the frequency and the profile of antimicrobial resistance of uropathogens that affected women in the city of Vitoria, in the state of Espírito Santo.

METHOD: Retrospective study based on the archives of microbiology from the University Hospital of Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), ES, from November 2007 to March 2010. All urocultures from outpatient's were included, with no limit of age.

RESULTS: We analyzed 5564 urocultures, with 585 (10.5%) being positive, 4440 (79.8%) negative and 539 (9.7%) contaminated. There was significant difference in the mean age in the group with positive results (43.62) compared to the negative group (40.04), but there was no difference of mean age when age and microorganism isolated were compared. The more common isolated uropathogens were: *E.coli* (69.9%) *Klebsiela pneumoniae* (6%), *Staphylococcus saprophyticus* (5.1%), and *Proteus mirabilis* (3.1%). The antibiotics that presented the higher level of resistance, both for *E.coli* (44%) and for the other microorganisms (16.6%), was ampicillin. A significant tendency for resistance was also observed of *E.coli* to ciprofloxacin through the months of the study.

CONCLUSION: This type of monitoring is an important tool when choosing empirical antibiotics that are safe and efficient, in order to avoid therapeutic error, decrease morbimortality, costs, and the development of bacterial multiresistance.

Keywords: Antibiotics, Bacterial resistance, Retrospective study, Urinary tract infection, Urine culture, Women.

INTRODUÇÃO

As infecções urinárias são doenças infecciosas muito comuns, que consistem na colonização da urina com a invasão tecidual de qualquer estrutura do trato urinário¹. São estimadas 150 milhões destas infecções por ano no mundo². Os uropatógenos

1. Professor Titular de Ginecologia e Obstetrícia da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia (EMESCAM). Vitória, ES, Brasil.

2. Médico Residente do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória, ES, Brasil.

Apresentado em 28 de novembro de 2012.

Aceito para publicação em 21 de março de 2013.

Endereço para correspondência:

Dra. Alice Schultes Camargo

Rua Florêncio Baptista número 323 – Jardim Camburi

29090-360 Vitória, ES.

Fone: (27) 9871-3658

E-mail: alicecamargo@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

podem alcançar estas estruturas por via ascendente, hematogênica ou linfática³.

O sexo feminino é o mais acometido por esse processo infeccioso, sendo que aproximadamente 80% das uroculturas positivas pertencem a pacientes deste sexo^{4,5}.

De acordo com estudo⁶, 50% a 70% das mulheres apresentam ao menos um episódio de infecção do trato urinário (ITU) em suas vidas, sendo o quadro recorrente em aproximadamente 20% a 30% delas. Em contrapartida, outro estudo⁷ concluiu que as cistites são um problema de saúde na mulher, e afetam entre 10% e 20% delas durante suas vidas, sendo que cerca de 80% apresentam infecções recorrentes.

Deve-se considerar que, a resolução do quadro infeccioso muitas vezes ocorre sem a atenção médica, portanto, dados de incidência são provavelmente subestimados⁸.

As diferentes formas de apresentação clínica, os fatores de riscos associados e os prováveis uropatógenos envolvidos devem ser considerados na escolha do tratamento com antibiótico, a fim de aperfeiçoar a terapêutica, reduzindo o índice de efeitos colaterais e o custo⁹.

Há que se considerar, ainda, a variabilidade geográfica e o perfil de suscetibilidade dos uropatógenos¹⁰. Para tanto, é necessário contínuo monitoramento dos dados locais, a fim de se obter informações que possam guiar a melhor terapêutica antibiótica empírica, uma vez que seu uso irracional culmina com o aumento da resistência bacteriana, dificuldades no controle de infecções e aumento dos custos do sistema de saúde¹¹.

Por se observar carência na região estudada, de estudos sobre ITU comunitárias e o perfil de suscetibilidade dos uropatógenos envolvidos, e, ainda, pela observação, na prática clínica, do aumento da resistência microbiana comunitária às quinolonas, o presente estudo teve por objetivo identificar a prevalência dos patógenos causadores de ITU em mulheres de todas as idades, atendidas nos ambulatórios de hospital terciário, traçando o perfil de suscetibilidade antimicrobiana.

MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo, baseado nos arquivos da microbiologia do hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV). O HSCMV é o hospital universitário da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia (EMESCAM), localizado no estado do Espírito Santo, Brasil, cujo serviço ambulatorial é referência nas áreas de ginecologia cirúrgica, obstetrícia de alto risco, cirurgia geral eletiva e ortopedia. Uroculturas são frequentemente solicitadas em pacientes assintomáticos como pré-operatório, além de serem também solicitadas na investigação de pacientes sintomáticas. Foram incluídas no estudo as uroculturas de mulheres, sem limite de idade, provenientes dos ambulatórios do hospital, no período entre novembro de 2007 e março de 2010. O laboratório de microbiologia do HSCMV tem como padronização do exame de urocultura, a coleta da primeira urina da manhã ou a coleta após 2 horas de retenção urinária. Os pacientes são orientados a realizar higiene prévia da região genital com água e sabão e, em seguida, desprezar o primeiro jato de urina e colher o jato intermediário em frasco estéril, desprezando o restante da micção. No caso de crianças de até três anos, utiliza-se o saco

coletor estéril, que é colado na pele da criança, ao redor da região genital, após higiene adequada com água e sabão. As amostras são armazenadas sob refrigeração de 2° C a 8° C e enviadas ao laboratório para semeadura nos meios de culturas em, no máximo, 24 horas.

Depois de homogeneizadas, as amostras de urina são semeadas de forma quantitativa utilizando-se uma alça calibrada estéril de plástico 1 uL (0,001 mL) em agar sangue e agar cled e incubadas a 37° C por 24 horas.

São consideradas positivas amostras com contagem superior a 10⁵ ufc/mL, ou quando isolado *S. agalactiae* em qualquer contagem. São consideradas contaminações de coleta, o isolamento de mais de 2 micro-organismos em contagem significativa ou não.

Para as culturas positivas, é realizada a identificação bioquímica dos micro-organismos e a determinação do padrão de sensibilidade aos antimicrobianos segundo o preconizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) 2007¹².

O perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos foi realizado conforme descrito no CLSI de 2007. Colônias selecionadas a partir de uma cultura em agar sangue com 24h de incubação a 37° C foram suspensas em solução de NaCl a 0,85% até a obtenção de uma turbidez correspondente a 0,5 na escala de McFarland ($\approx 10^8$ UFC/mL). A partir dessa suspensão, as amostras foram semeadas com *swab* em placa de petri contendo agar Mueller Hinton (MH), de modo a assegurar uma distribuição homogênea do inoculo.

Para este teste os discos utilizados foram de ampicilina (AMP) 10 µg, gentamicina (GEN) 10 µg, amicacina (AMI) 30 µg, amoxicilina com ácido clavulânico (AMC) 20/10 µg, cefepime (CPM) 30 µg, cefoxitina (CFO) 30 µg, cefotaxime (CTX) 30 µg, ceftriaxona (CRO) 30 µg, ciprofloxacina (CIP) 5 µg, imipenem (IMP) 10 µg, meropenem (MER) 10 µg, trimetoprima com sulfametoxazol (SUT) 1.25/23.75 µg, aztreonam (ATM) 30 µg, ceftazidima (CAZ) 30 µg.

Após incubação entre 16 e 18 horas, em estufa aeróbia, em uma temperatura de 35 ± 2° C, foi feita a avaliação do halo de inibição do crescimento ao redor dos discos de antimicrobianos. O halo de inibição foi medido em milímetros e interpretado como sensível, intermediário ou resistente, de acordo com os critérios estabelecidos no CLSI (2007). As cepas para o controle de qualidade foram *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218 e *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *S.aureus* 25.

O processamento de dados e a análise estatística foram realizados utilizando o programa SPSS 17.0. Para a comparação da idade com os resultados do exame e tipos de micro-organismos encontrados foi utilizado o teste t para médias. Foi realizada análise de tendência da resistência da *Escherichia Coli* ao ciprofloxacino durante o período através de modelo de regressão linear. Valor de p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo para testes bicaudais.

Este estudo foi aprovado pelo Colegiado do CEP, sendo o projeto de pesquisa cadastrado com o número 078/2011.

RESULTADOS

Foram analisadas 5564 uroculturas, separados por faixa etária, sendo 163 (2,9%) referentes à pacientes com idade inferior a 15

anos, 3185 (57,2%) com idade entre 15 e 55 anos, 779 (14%) com idade superior a 55 anos e 1437 (25,8%) com idade não declarada (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição, por faixa etária, do total de amostras de uroculturas analisadas.

Faixa Etária	n	%
15 anos ou menos	163	2,9
Entre 16 e 55 anos	3185	57,2
Acima de 55 anos	779	14,0
Sem informação	1437	25,8
Total	5564	100,0

n = número absoluto, % = percentual.

Os resultados foram divididos em positivos, negativos e contaminados. Observou-se 585 (10,5%) resultados positivos, 4440 (79,8%) negativos, 569 (9,7%) contaminados (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos resultados de todas as amostras de uroculturas analisadas.

Resultados	n	%
Positivo	585	10,5
Negativo	4440	79,8
Contaminada	539	9,7
Total	5564	100,0

n = número absoluto; % = percentual.

A idade variou de zero a 96 anos, com média de 43,62 nas uroculturas positivas e 40,04 nas negativas, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), ou seja, o grupo de indivíduos com resultado positivo tem maior idade média que o grupo com resultados negativos (Tabela 3).

Tabela 3 – Estatísticas descritivas e resultado do teste t da idade segundo resultado do exame.

Resultados dos Exames	n	Estatísticas Descritivas da Idade					p-valor
		Menor Valor	Maior Valor	Mediana	Média	Desvio- Padrão	
Positivo	428	0	92	44,00	43,62	19,03	0,000
Negativo	3274	0	96	40,00	40,04	16,76	

Foram identificadas 585 uroculturas positivas, sendo 16 (2,7%) no grupo com idade menor que 15 anos, 300 (51,3%) no grupo com idade entre 15 e 55 anos, 112 (19,1%) no grupo com idade maior que 55 anos e 157 (26,8%) no grupo com idade não declarada (Tabela 4).

Tabela 4 – Faixa etária dos casos com resultado positivo para micro-organismos.

Faixa Etária	n	%
15 anos ou menos	16	2,7
Entre 16 e 55 anos	300	51,3
Acima de 55 anos	112	19,1
Sem informação	157	26,8
Total	585	100,0

n = número absoluto; % = percentual.

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Proteus mirabilis* foram as bactérias mais frequentemente identificadas nas 585 uroculturas positivas, cujas prevalências foram 69,9%, 6%, 5,1%, e 3,1% respectivamente (Gráfico 1).

Não foi observada diferença estatisticamente significativa quando se relacionou idade e micro-organismos identificados nas uroculturas ($p = 0,288$) (Gráfico 2).

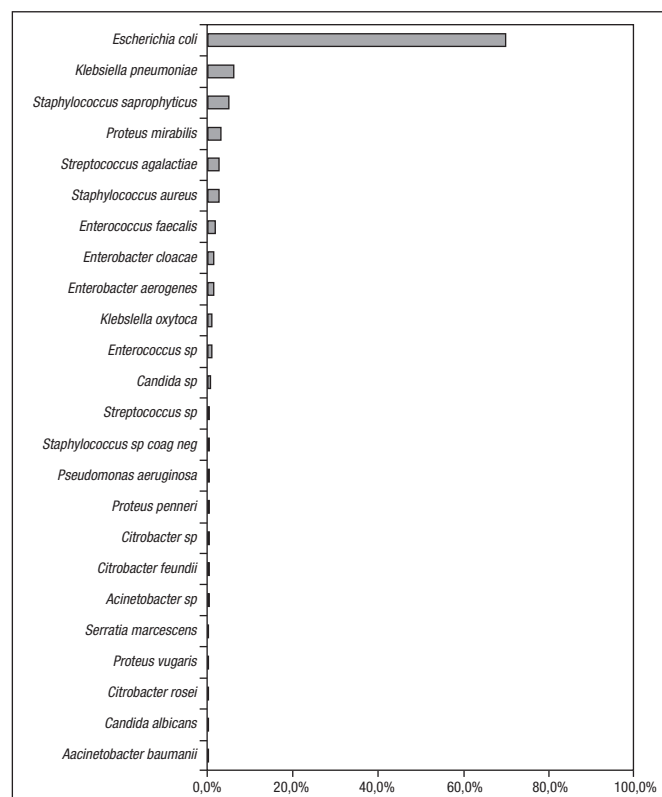


Gráfico 1 – Números percentuais dos micro-organismos encontrados.

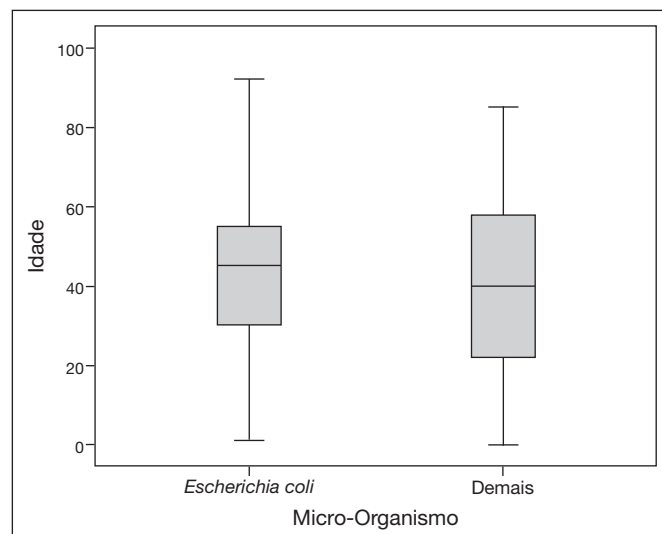


Gráfico 2 – Distribuição da idade segundo micro-organismos encontrados.

O antibiótico que apresentou o maior índice de resistência, seja, no grupo das *E.coli* ou dos demais micro-organismos foi a ampicilina, com uma taxa de resistência de 44% para as *E. Coli* e 16,6% para os demais micro-organismos.

Para a *E.coli*, em uma curva decrescente de prevalência de resistência antibiótica estão: ampicilina (44%), sulfametoxazol trimetoprim (33,3%), cefalotina (33%), ácido nalidíxico (19,1%), norfloxacino (13,7%) e ciprofloxacino (13,4%); seguidos por outros antibióticos cujo índice de resistência é menor que 7%.

Para os demais micro-organismos, na curva em ordem decrescente de resistência estão: ampicilina (16,6%), nitrofurantoína (7,5%), cefalotina (7,4%), ácido nalidíxico (7,4%), penicilina (7,4%) (Tabela 5).

Foi observada tendência significativa e crescente para a resistência da *E. Coli* ao ciprofloxacino (Gráfico 3).

Esses resultados serão úteis para orientar a terapia antibiótica empírica segura e eficaz, uma vez que as pacientes atendidas com quadro clínico sugestivo de ITU são geralmente medicadas no ato da consulta, quando os resultados microbiológicos ainda não estão disponíveis.

Tabela 5 – Resistência da *E. Coli* e demais micro-organismos aos antibióticos.

Antibióticos	Micro-Organismos			
	<i>E. Coli</i>		Demais	
	n	%	n	%
Ampicilina	180	44,0	97	16,6
Sulfa / trimetoprim	136	33,3	36	6,2
Cefalotina	135	33,0	43	7,4
Ácido nalidíxico	78	19,1	43	7,4
Norfloxacino	56	13,7	13	2,2
Ciprofloxacino	55	13,4	17	2,9
Nitrofurantoína	26	6,4	44	7,5
Amoxicilina / clavulanato	17	4,2	17	2,9
Cefotaxima	11	2,7	6	1,0
Ceftriaxone	11	2,7	6	1,0
Ceftazidima	11	2,7	3	0,5
Gentamicina	10	2,4	0	0,0
Cefepima	9	2,2	0	0,0
Amicacina	2	0,5	0	0,0
Tetraciclina	1	0,2	34	5,8
Cefoxitima	0	0,0	6	1,0
Eritromicina	0	0,0	30	5,1
Penicilina	0	0,0	43	7,4
Clidamicina	0	0,0	18	3,1
Vancomicina	0	0,0	1	0,2
Estreptomina	0	0,0	5	0,9
Levofloxacino	0	0,0	1	0,2
Piperacilina / tazobactan	0	0,0	1	0,2
Imipenem	0	0,0	0	0,0
Meropenem	0	0,0	0	0,0
Ertapenem	0	0,0	0	0,0
Oxacilina	0	0,0	0	0,0

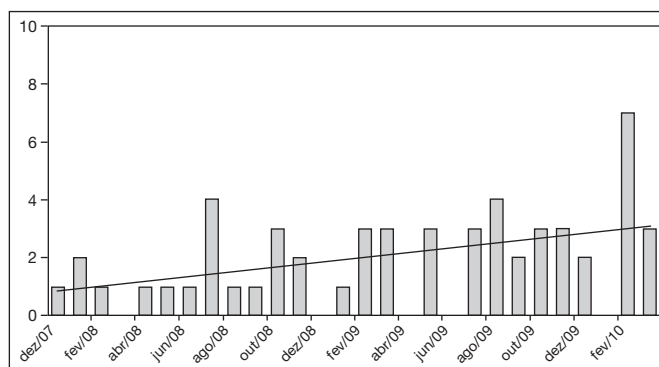


Gráfico 3 – Tendência da resistência da *E. Coli* ao ciprofloxacino durante os meses de dezembro de 2007 a fevereiro de 2010.

DISCUSSÃO

Este estudo mostra a prevalência dos patógenos causadores de ITU e o perfil de suscetibilidade antimicrobiano das pacientes do sexo feminino. Devido às suas características anatômicas, a pontuar o menor tamanho da uretra e a localização desta mais próxima ao ânus, há predisposição de as pacientes deste sexo a infecções urinárias bacterianas, sendo este dado transversal à maioria dos estudos realizados no mundo ao longo dos tempos¹³⁻¹⁷.

A distribuição percentual dos micro-organismos obtidos neste estudo apresenta similaridade com o registrado por outros autores, sendo a *E.coli* o mais frequentemente isolado 69,9%^{18,19}. Valor esse, inferior ao identificado por dois outros autores, mas bastante superior ao estudo que avaliou resultado somente de pacientes internados²⁰⁻²⁴.

Outros micro-organismos frequentemente isolados em ITU são *Klebsiella sp*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Proteus sp*²⁶⁻³². Porcentagens identificadas neste estudo, respectivamente 6,0%, 5,1% e 3,1%, foram semelhantes a diversos estudos^{25-28-32,33}. Alguns estudos internacionais também relatam prevalência semelhante^{34,35}.

A faixa etária de pacientes entre 16 e 55 anos foi a mais afetada, correspondendo a 51,3% dos pacientes com ITU; maioria adulta (78%), sendo estes dados semelhantes aos de um estudo português³⁶. A porcentagem de amostras negativas foi elevada (79,8%), provavelmente devido à grande quantidade de uroculturas que se realizam neste serviço como exames pré-operatórios, pós-tratamento e rotina de pré-natal. Portanto, a amostra deste estudo não necessariamente representa pacientes com ITU na comunidade, já que se trata de um hospital terciário.

A baixa taxa de contaminação das amostras (9,7%) reflete o correto procedimento de coleta e transporte do material.

Neste estudo encontrou-se prevalência de *E.coli* de 69,9%, comparável ao que foi relatado em estudo realizado em outras regiões do Brasil, como São Paulo^{25,32}, Goiânia²⁷, Rio Grande do Sul²⁸ e também na cidade de Ribeirão Preto²⁶.

Dentre as principais causas evitáveis que podem conduzir um paciente com infecção urinária à morte, destaca-se a prescrição do tratamento farmacológico inadequado como a principal³⁷.

O perfil de resistência das amostras de *E.coli* revelou que esses micro-organismos apresentam taxas elevadas de resistência à ampicilina (44%), sulfametoxazol + trimetoprima (33,3%) e cefalotina (33%).

Em 1999, a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) publicou um guia para tratamento de cistite bacteriana não complicada do trato urinário, no qual se recomenda que o sulfametoxazol + trimetropima seja o tratamento empírico de escolha, desde que a prevalência regional de resistência a esse antimicrobiano não ultrapasse 20%³¹. Desse modo, esse antimicrobiano não seria mais recomendado para tratamento empírico na região estudada, sendo necessária a adoção de outros fármacos. Se for utilizado o mesmo critério para todos os antimicrobianos, ampicilina e cefalotina também não deveriam ser indicados.

De forma ilustrativa, na comunidade de Presidente Prudente no estado de São Paulo, os micro-organismos (*E.coli*), também apresentam taxas elevadas de resistência (38%) à sulfametoxazol + trimetropima²⁵. Entretanto, em Santa Cruz do Sul, no estado do Rio Grande do Sul, a resistência está próxima do limite de 20% (19,2%) o que viabiliza o uso dessa opção de tratamento nas infecções urinárias comunitárias em esquemas terapêuticos de três dias, com eficácia de 90% nas cistites não complicadas, esquema antibiótico esse orientado pelo Projeto Diretrizes da Sociedade Brasileira de Infectologia e Urologia^{24,37}.

Dados do estudo de Koch e col.²⁸ encontraram informações semelhantes a este estudo, porém, indica tratamento com sulfametoxazol + trimetropima caso haja possibilidade de acompanhamento mais próximos desses pacientes, recomendando retorno em 72h depois do início do tratamento com a finalidade de avaliar a resposta terapêutica, e caso necessário, dar redirecionamento adequado.

A alternativa terapêutica recomendada seriam as fluoroquinolonas, como norfloxacino e ciprofloxacino. No presente estudo encontrou-se prevalência de resistência à fluoroquinolona ciprofloxacino de 13,4%. São cifras bem menores que as encontradas na cidade do México - México com 41,1%, porém maior que o descrito por outros autores em Sharjah - Emirados Árabes Unidos com 7% e em Londres - Inglaterra com 9,3% e, semelhante a Goiânia - Brasil, com 13,4%^{27,38-40}.

Autores do guia terapêutico da IDSA, referem que os antimicrobianos descritos são os mais indicados para cistite bacteriana complicada e, se o uso não for criterioso, poderá haver uma seleção de cepas resistentes, causando grande dificuldade em tratamentos futuros³¹.

Foi observada, ainda, tendência significativa e crescente para a resistência da *E. Coli* ao ciprofloxacino ($p < 0,05$), o que parece reforçar a ideia de que, se sua utilização empírica seguir os mesmos padrões do que ocorreu anteriormente com o sulfametoxazol + trimetropima, não estará longe o dia em que não mais poderão ser indicadas empiricamente.

CONCLUSÃO

Há necessidade de uma avaliação periódica do padrão de sensibilidade dos agentes etiológicos prevalentes e de seu perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos. O monitoramento da resistência e o estudo do perfil de sensibilidade das bactérias patogênicas em uma determinada região podem evitar o erro terapêutico, o desfecho desfavorável da doença e o desenvolvimento de multirresistência bacteriana, pelo uso indiscriminado de antibióticos.

REFERÊNCIAS

1. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE, (editores) Principles and practice of infectious diseases. New York: John Wiley & Sons; 1990. p. 582.
2. Karlowsky JA, Lagacé-Wiens PR, Simmer PJ, et al. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CAMWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3169-75.
3. Ortiz V, Maia RS. Como diagnosticar e tratar infecções do trato urinário. *Rev Bras Med*.1999;56(2):149-55.
4. Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, et al. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patients demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(5):1402-6.
5. Williams DH, Schaeffer AJ. Current concepts in urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol*. 2004;56(1):15-31.
6. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med*. 2001;135(1):9-16.
7. Palma PCR, Dambros M. Cistites na mulher. *Rev Bras Med*. 2002;59:346-50.
8. Stamm WE, Cystitis and Urethritis. In: Schrier RW, Gottschalk CW, (editors). *Diseases of the kidney*. 6th ed. Boston: Little Brown and Company; 1996. p. 895-912.
9. Heilberg P, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário - ITU. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(1):109-16.
10. Gordon KA, Jones RN. Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;45(4):295-301.
11. de Castro MS, Pilger D, Ferreira MB, et al. Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996. *Rev Saude Publica*. 2002;36(5):553-8.
12. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. M100-S17. vol. 27 n° 1. Replaces M100-S16. 2007;26(3).
13. Rodrigues FJB, Barroso APD. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do trato urinário. *Rev Port Saúde Pública*. 2011;29(2):123-31.
14. Bishara J, Leibovici L, Huminer D, et al. Five-year prospective study of bacteraemic urinary tract infection in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;16(8):563-7.
15. Miragliotta G, Di Pierro MN, Miragliotta L, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in an Italian community. *J Chemother*. 2008;20(6):721-7.
16. Bouzenoune F, Boudersa F, Bensaad A, et al. Urinary tract infections in Ain M'lila (Algeria). Antibiotic resistance of 239 strains isolated between 2006 and 2007. *Med Mal Infect*. 2008;39(2):142-3.
17. Al-Mardeni RI, Batarseh A, Omaish L, et al. Empirical treatment for pediatric urinary tract infection and resistance patterns of uropathogens, in Queen Alia hospital and prince A'isha military center--Jordan. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20(1):135-9.
18. Oliveira FA, Nogueira KS. Resistência a fluoroquinolonas em *Escherichia coli* isoladas em cultura de urina. *Rev Bras Anal Clín*. 2011;43(2):152-4.
19. Nys S, van Merode T, Bartelds AI, et al. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(5):955-8.

20. Alon U, Davidai G, Berant M, et al. Five-year survey of changing patterns of susceptibility of bacterial uropathogens to trimethoprim-sulfamethoxazole and other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31(1):126-8.
21. Bail L, Ito CAS, Esmerino LA. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. *Rev Bras Anal Clin.* 2006;38(1):51-6.
22. Samra Z, Heifetz M, Talmor J, et al. Evaluation of use of a new chromogenic agar in detection of urinary tract pathogens. *J Clin Microbiol.* 1998;36(4):990-4.
23. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GK, et al. A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin and ciprofloxacin. The Canadian Urinary Isolate Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(4):1089-92.
24. Rieger A, Ferrugem F, Horta G, et al. Prevalência de patógenos bacterianos e susceptibilidade aos antimicrobianos em infecção do trato urinário de amostras ambulatoriais. *Rev Bras Anal Clin.* 2009;41(2):87-9.
25. Braoios A, Turatti TF, Meredija LCS, et al. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. *J Bras Patol Med Lab.* 2009;45(6):449-56.
26. Camargo CBS, Pedro CS, Lourenço DS, et al. Infecção de vias urinárias na comunidade de Ribeirão Preto, SP: etiologia, sensibilidade bacteriana a antimicrobianos e implicações terapêuticas. *Medicina.* 2000;35(2):173-8.
27. Poletto KQ, Reis C. Antimicrobial susceptibility of the uropathogens in out patients in Goiânia City, Goiás State. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(5):416-20.
28. Koch CR, Ribeiro JC, Schnor OH, et al. Antimicrobial resistance of uropathogens among outpatients, 2000-2004. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(3):277-81.
29. Gales AC, Sader HS, Jones RN. Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44(3):289-99.
30. Queiroz K, Poletto RC. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(5):416-20.
31. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in woman. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis.* 1999;29(4):745-58.
32. Kiffer CR, Mendes C, Oplustil CP, et al. Antibiotic resistance and trend of urinary pathogens in general outpatients from a major urban city. *Int Braz J Urol.* 2007;33(1):42-9.
33. Moreira MAA, Costa FS, Nogueira, NAP. Bacteriúria assintomática em gestantes atendidas no Centro de Saúde Ambulatorial Abdominal Machado (CESA-AM) em Cratêus, CE. *Rev Bras Anal Clín.* 2003;35(Suppl):41B.
34. Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007;6:4.
35. Mashouf RY, Babalhavaeji H, Yousef JM. Urinary tract infections: bacteriology and antibiotic resistance patterns. *Indian Pediatr.* 2009;46(7):617-20.
36. Rodrigues FJB, Barroso APD. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário. *Rev Port Saúde Pública.* 2011;29(2):123-131.
37. Lopes HV, Tavares W. Projeto Diretrizes AMB/CFM. Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Urologia. 2005. p. 63-75.
38. Guajardo CE, González PM, Ayala JJ. Resistencia antimicrobiana en la infección urinária por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar? *Salud Publica Mex.* 2009;51(2):155-8
39. Dash N, Al-Zarouni M, Al-Kous N, et al. Distribution and resistance trends of community associated urinary tract pathogens in Sharjah, UAE. *Microbiol Insights.* 2008;1(1):41-5.
40. Bean DC, Krahe D, Wareham DW. Antimicrobial resistance in community and nosocomial tract isolates, London 2005-2006. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2008;7:3.

Achados tomográficos renais em um hospital universitário*

Renal computed tomography findings at a university hospital

Luis Alberto Batista Peres¹, José Roberto Leonel Ferreira², Aline Letícia Kozak³, Ana Cristina Dresch³, Flávia Cristina Kufner³

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

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Avaliar a frequência de achados tomográficos renais obtidos em tomografias de abdômen realizadas em pacientes de um hospital universitário.

MÉTODO: Estudo epidemiológico retrospectivo. Foram revisados os prontuários de pacientes submetidos à tomografia computadorizada de abdômen no Hospital Universitário do Oeste do Paraná, no período de setembro de 2010 a agosto de 2011. Os dados coletados foram: identificação, sexo, idade, data, indicação clínica, especialidade dos solicitantes e os achados tomográficos encontrados. Essas informações foram armazenadas em banco de dados do programa *Microsoft Excel* e foram analisados por meio das estatísticas descritivas: média aritmética, mediana e desvio-padrão.

RESULTADOS: No referido período, 281 prontuários de pacientes foram analisados de acordo com os dados disponíveis. A idade média dos pacientes foi de $44,7 \pm 20,4$ anos, e o sexo masculino predominou em 65,5% dos casos. Dos achados tomográficos, os mais frequentes foram: nefrolitíase, hidronefrose e cisto simples em 19 (6,8%), 16 (5,7%) e 15 (5,3%) pacientes, respectivamente. Em 183 (65,1%) pacientes não foram observadas alterações no exame de imagem.

CONCLUSÃO: Os principais achados tomográficos observados neste estudo foram: nefrolitíase, hidronefrose e cisto simples. Esses dados contribuíram para analisar e entender aspectos da atual realidade local, além de servir como base para estimular novos estudos.

Descritores: Doenças renais, Tomografia computadorizada.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The objective of this study is to evaluate the incidence of renal computed tomography findings in CT scans of the abdomen performed in patients admitted in a university hospital.

METHOD: This is an epidemiological retrospective study. We reviewed medical records of patients undergoing abdominal computed tomography at the University Hospital of West Paraná in the period from September 2010 to August 2011. The data collected were: identification, sex, age, date, clinical indication, specialty of the solicitants and CT findings. This information was stored in a database, Microsoft Excel software, and was analyzed using descriptive statistics: arithmetic average, median and standard deviation.

RESULTS: During that period, 281 medical records of patients were analyzed according to the available data. The median age of patients was 44.7 ± 20.4 years and males predominated in 65.5% of cases. The most frequent findings were: nephrolithiasis, hydronephrosis and simple cyst in 19 (6.8%), 16 (5.7%) and 15 (5.3%) patients, respectively. One hundred eighty three (65.1%) patients had no changes on images.

CONCLUSION: The main CT findings observed in this study were: nephrolithiasis, hydronephrosis and simple cyst. These data helped to analyze and understand aspects of the current local situation, besides serving as a basis for stimulating further research.

Keywords: Computed tomography, Kidney diseases.

INTRODUÇÃO

As imagens radiológicas proporcionam informações importantes para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de várias entidades clínicas e cirúrgicas. Os exames de imagens proporcionam a obtenção de importantes informações sobre a morfologia dos rins e as afecções do trato urinário¹.

Dentre os exames de imagem disponíveis para a investigação de alterações anatômicas do trato urinário estão: ultrassonografia (US) renal, urografia excretora, tomografia computadorizada (TC), uretrocistografia miccional, cistografia radioisotópica, cintilografia renal e a ressonância nuclear magnética (RNM). A US é o método inicial de investigação na suspeita de qualquer doença do sistema urinário devido ao baixo custo e riscos quase nulos do procedimento. A urografia excretora (UGE) avalia a função bilateral e a anatomia do trato urinário incluindo os ureteres, podendo diagnosticar nefrolitíase, obstruções, anomalias de duplicação e de posição, mas a utilização de contraste iodado

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

2. Radiologista do Centro de Imagem Dr. Leonel Ferreira Ltda, Professor de Diagnóstico por Imagem do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil.

3. Graduandas do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil.

Apresentado em 16 de julho de 2012.

Aceito para publicação em 01 de abril de 2013.

Endereço para correspondência:

Dr. Luis Alberto Batista Peres

R. Vicente Machado, 2687

85813-250 Cascavel, PR.

E-mail: peres@certto.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

apresenta risco de reações alérgicas e de nefrotoxicidade²⁻⁵, o que pode limitar sua indicação.

A TC avalia a anatomia do trato urinário mesmo em pacientes com disfunção renal e pode utilizar a reconstrução tridimensional que fornece informações adicionais. Pode investigar nefrolitíase sem a utilização de contraste e não é afetada pela superposição de estrutura óssea ou intestino, como ocorre com a urografia excretora⁶. As principais indicações da TC abdominal, visando em específico a avaliação do trato urinário superior são: análise morfológica para o diagnóstico de massa renal, de processos infecciosos como a pielonefrite enfisematosa, os abscessos renais ou perirrenais, além de traumatismos, pesquisa de doenças císticas e a visualização da vascularização renal⁶⁻¹⁴.

Nos últimos anos, a TC helicoidal sem contraste (TCSC) oral ou venoso tem se destacado como alternativa útil, com elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico da cólica nefrética. Estudos recentes apontam para uma sensibilidade que varia entre 96% e 98% e especificidade entre 98% e 100% na detecção de nefrolitíase. Apresenta ainda a possibilidade de detectar todos os tipos de cálculos, incluindo os de ácido úrico e os não obstrutivos presentes nos ureteres, suprindo muitos dos déficits que os outros métodos de imagem, como a urografia excretora e a US, apresentam¹⁵.

A TCSC apresenta outras vantagens importantes, como a possibilidade de obter outros diagnósticos diferenciais extraurinários (por exemplo, diverticulite aguda, apendicite aguda, apendicite epiplóica, entre outras doenças que podem simular o quadro clínico de ureterolitíase), ao contrário da UGE⁹. O curto tempo de exame, que geralmente não excede os 10 minutos entre o posicionamento e a dispensa do paciente, pode ser considerado outra vantagem deste método. Para obter o diagnóstico de uropatia obstrutiva baixa por cálculo, na TCSC utiliza-se como principal sinal a identificação do cálculo ureteral e outros sinais indiretos como a dilatação do sistema coletor, o edema perirrenal e periureteral e a nefromegalia^{8,16-20}.

Os cistos renais simples são diagnosticados pela ecografia ou TC. Os critérios tomodensitométricos para classificar uma lesão cística como cisto renal simples ou complexo são: os cistos simples devem ter forma redonda ou ovóide, conteúdo homogêneo e com densidade semelhante à da água (-10 a +20 unidades de Hounsfield [UH]), contornos finos, regulares e bem definidos e não ter reforço após injeção de contraste (tanto do conteúdo como da parede). Quando essas quatro características estão presentes, o diagnóstico de cisto renal simples tem quase 100% de confiabilidade²¹.

Os tumores renais podem ser avaliados utilizando-se a TC com contraste. Representam 2% a 3% de todos os tumores do adulto. Com o advento dos exames de imagem e a sua disponibilidade na maioria dos centros, houve um aumento no número de diagnósticos dos mesmos. Dentre os tumores benignos citam-se os cistos simples, angiomiolipomas, oncocitomas, lipomas, dentre outros, já dentre os malignos pode-se citar os carcinomas de células renais, carcinomas de células claras, sarcomas, dentre outros^{9,12-14,21-24}.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência dos achados renais em TC de abdômen realizadas em um hospital universitário.

MÉTODO

Estudo retrospectivo, no qual foram revisados os prontuários de pacientes submetidos à TC de abdômen, utilizando o aparelho tomográfico da marca GE, modelo HiSpeed – helicoidal, no Hospital Universitário do Oeste do Paraná, no período de setembro de 2010 a agosto de 2011. Os dados coletados foram: identificação, sexo, idade, data, indicação clínica, especialidade dos solicitantes e os achados tomográficos encontrados. Essas informações foram armazenadas em banco de dados do programa Microsoft Excel e foram analisados por meio das estatísticas descritivas: média aritmética, mediana e desvio-padrão.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Oeste do Paraná (UNIOESTE), parecer nº 023/2011.

RESULTADOS

Foram realizadas 281 TC. A idade média dos pacientes submetidos ao exame foi de 44,7 ± 20,4 (variando de um mês a 88 anos). O sexo masculino predominou em 65,5% dos casos. As principais indicações para a realização da TC de abdômen foram dor abdominal de causa clínica (21,3%), trauma abdominal (20,6%), dor lombar, incluindo controle de nefrolitíase ou cistos renais (11,3%), dor de origem não abdominal associada ou não a outros sintomas (7,8%), acompanhamento pós-operatório (6,6%) e pesquisa de tumores ou metástases (5,3%). A tabela 1 apresenta os dados demográficos e as principais indicações da TC. Os pacientes foram na maioria adultos jovens e do sexo masculino. Os principais achados tomográficos foram nefrolitíase, hidronefrose e cisto simples, sendo que em 65% dos pacientes não foram observadas alterações renais no exame de imagem.

Tabela 1 – Características dos pacientes submetidos à tomografia computadorizada de abdômen.

Variáveis	Frequência	%
Sexo		
Masculino	97	65,5
Feminino	184	34,5
Principais indicações clínicas		
Dor abdominal	68	21,3
Trauma abdominal	66	20,6
Dor lombar e/ou controle de nefrolitíase e/ou cistos renais	36	11,3
Dor não abdominal e/ou associada a outros sintomas	25	7,8
Pós-operatório	21	6,6
Tumor/ câncer/ metástase	17	5,3
Pancreatite/ cistos pancreáticos	16	5,0
Causa hepática	12	3,8
Massa palpável	10	3,1
Outras	49	18,6

As especialidades que mais solicitaram as TC foram cirurgia do aparelho digestivo (23,3%), gastroenterologia (17,2%), cirurgia geral (12,2%) e ortopedia (10%). Na tabela 2 encontram-se todas as especialidades solicitantes. Os principais achados to-

mográficos renais foram: nefrolitíase, hidronefrose e cisto simples em 19 (6,8%), 16 (5,7%) e 15 (5,3%) pacientes, respectivamente. A tabela 3 apresenta todos os achados tomográficos encontrados.

Tabela 2 – Especialidades solicitantes das tomografias computadorizadas de abdômen.

	n	%
Cirurgia do aparelho digestivo	65	23,3
Gastroenterologia	48	17,2
Cirurgia geral	34	12,2
Ortopedia	28	10,0
Urologia	23	8,2
Infectologia	17	6,1
Clínica geral	10	3,6
Pediatria	10	3,6
Neurocirurgia	8	2,9
Nefrologia	8	2,9
Angiologia	5	1,8
Endocrinologia	5	1,8
Ginecologia e Obstetrícia	5	1,8
Terapia Intensiva	4	1,4
Outras	10	3,6
Total	281	

Tabela 3 – Achados tomográficos renais encontrados.

Alteração Renal	n	%
Doenças císticas renais	19	6,8
Nefrolitíase	19	6,8
Hidronefrose	16	5,7
Aumento do volume renal	11	3,9
Lesões vasculares	5	1,8
Ectasia	4	1,4
Tumor	4	1,4
Abscesso	3	1,1
Contusão	3	1,1
Rim pélvico	3	1,1
Rim atrofico	2	0,7
Rim único	2	0,7
Aneurisma de aorta	1	0,4
Calcificações	1	0,4
Coleção organizada retroperitoneal	1	0,4
Laceração renal	1	0,4
Nefropatia parenquimatosa difusa	1	0,4
Pielonefrose	1	0,4
Rim com sinais de hipertensão portal	1	0,4
Rim único congênito	1	0,4
Outros	20	7,1
Sem alteração detectada	183	65,1
Total	281	

DISCUSSÃO

Os exames de imagem disponíveis para a investigação de alterações do trato urinário são: US renal, UGE, TC, uretrocistografia miccional (UCM), cistografia radioscópica, cintilografia

renal e RNM¹⁶. No presente estudo, optou-se por avaliar os achados renais utilizando a TC de abdômen. A TC possui a vantagem de poder avaliar as lesões de órgãos parenquimatosos, tanto intra quanto retroperitoneais, como os rins²⁵. Avalia a anatomia do trato urinário mesmo em pacientes com disfunção renal e pode utilizar a reconstrução tridimensional, que fornece informações adicionais¹⁶. Além disso, pode avaliar a nefrolitíase, principal achado do estudo, sem usar contraste e não é afetada pela superposição de estrutura óssea ou intestino, como acontece na UGE, podendo ainda guiar procedimento de litotripsia extracorpórea²⁶.

A TC pode ser utilizada no seguimento de tumores renais em busca de metástases²⁷. Apresenta utilidade no diagnóstico diferencial entre angiomiolipoma e carcinoma de células renais ao avaliar o coeficiente de atenuação, sendo que a massa com pouca gordura aumenta a probabilidade de que seja um carcinoma de células renais^{28,29}. A TC helicoidal bifásica pode aumentar a sensibilidade no diagnóstico de angiomiolipoma pobre em gordura³⁰. Além disto, a necrose central sugere o diagnóstico de carcinoma de células renais³¹.

Os cistos simples são encontrados em aproximadamente 25% da população, sendo mais prevalentes quanto maior a idade. Ocorrem mais frequentemente em indivíduos com mais de 50 anos, demonstrado por achados de necropsias, US e TC abdominal³². A doença renal policística autossômica recessiva pode ser diagnosticada logo após o nascimento³³.

Das anormalidades congênitas, a hidronefrose é a principal detectada no pré-natal e representa 50% de todas as anormalidades, ocorrendo em torno de um em cada 330 nascimentos³⁴.

No estudo de Campos e col.³⁵ a frequência dos achados tomográficos para os diversos parâmetros estudados foi nefrograma heterogêneo, 100%; nefromegalia, 65%; heterogeneidade da gordura, 62,5%; nefrolitíase, 16,6%; abscessos, 21%; derrame pleural, 36%; espessamento da vesícula biliar, 32,5%; edema periportal, 32,5%. No presente estudo os principais achados tomográficos foram nefrolitíase, hidronefrose e cisto simples.

Não foram encontrados na literatura trabalhos avaliando achados tomográficos renais em séries de TC de abdômen, o que dificultou a comparação com os presentes resultados. Estes dados ajudaram a compreender a realidade local e a estimular novas pesquisas.

As limitações deste estudo incluem o fato de ser retrospectivo, utilizando levantamento de prontuários, com todas as dificuldades inerentes a este tipo de estudo, incluindo a falta de padronização de algumas informações.

Espera-se ter contribuído para um melhor entendimento das principais doenças renais com possibilidade de auxílio diagnóstico por exame de imagem. Novas estratégias devem ser tomadas para o diagnóstico precoce e abordagem terapêutica nestes pacientes.

CONCLUSÃO

Os principais achados tomográficos observados neste estudo foram: nefrolitíase, hidronefrose e cisto simples. Os dados deste estudo contribuíram para um melhor entendimento da realidade local e pode servir de base para futuros estudos.

REFERÊNCIAS

1. Furquim TAC, Costa PR. Garantia de qualidade em radiologia diagnóstica. *Rev Bras Física Méd.* 2009;3(1):91-9.
2. Omoloja AA, Patel H, Ey E, et al. Common renal problems in pediatric medicine. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2007;37(5):153-94.
3. Batista Peres LA, Leonel Ferreira JR, et al. Polycystic horseshoe kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):652-3.
4. Peres LAB, Ferreira JRL, Bader SLB. Rim em ferradura com cistos e ureter único: relato de caso. *J Bras Nefrol.* 2010;32(4):416-7.
5. Peres LAB, Ferreira JRL, Pavan DA. Rim intratorácico e hérnia diafragmática em gestante. Relato de Caso. *J Bras Nefrol.* 2005;27(2):97-9.
6. Kuhn JB, Berger PE. Computed tomography of the kidney in infancy and childhood. *Radiol Clin North Am.* 1981;19(3):445-61.
7. Nacif MS, Freitas LO. Radiologia prática para o estudante de medicina. *Aparelho Urinário I.* Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 109-23.
8. Juhl JH, Crummy AB, Kuhlman JE. *Interpretação radiológica 7ª ed.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 543-624.
9. Peres LAB, Bader SL, Bueno AG, et al. Ruptura de angiomiolipoma renal gigante. Relato de Caso. *J Bras Nefrol.* 2008;30(3):225-9.
10. Peres LAB, Botton W, Ferreira JRL, et al. Pielonefrite enfisematosa em enxerto renal: relato de caso. *J Bras Nefrol.* 2007;29(2):105-8.
11. Peres LAB, Ramos JR, Bader SL. Pielonefrite enfisematosa. *J Bras Nefrol.* 2006;28(3):165-7.
12. Peres LAB, Bader SLB, Junior ERA. Carcinoma renal papilar em rim nativo pós- transplante renal. Relato de caso e revisão de literatura. *Rev Méd Res.* 2009;11(1):32-5.
13. Peres LAB, Bader DAL, Bader SLB, et al. Carcinoma de células renais em rim transplantado. Relato de caso. *J Bras Nefrol.* 2006;28(1):44-6.
14. Peres LAB, Bader SLB, Ramos JR, et al. Carcinoma renal cromófilo hereditário: relato de Caso. *J Bras Nefrol.* 2005;27(4):226-7.
15. Souza LR, Faintuch S, Nicola H, et al. A tomografia computadorizada helicoidal no diagnóstico da litíase ureteral. *Rev Imagem.* 2004;26(4):315-21.
16. Peres LAB, Leonel JR, Beppu AP, et al. Alterações anatômicas em pacientes com nefrolitíase. *J Bras Nefrol.* 2010;33(1):35-8.
17. Miller OF, Rinner SK, Reichard SR, et al. Prospective comparison of unenhanced spiral computed tomography and intravenous urogram in the evaluation of acute flank pain. *Urology.* 1998;52(6):982-7.
18. Galvão MM, D'Ippolito G, Hartmann LG, et al. O valor da tomografia computadorizada helicoidal sem contraste na avaliação de pacientes com dor no flanco. *Radiol Bras.* 2001;34(3):129-34.
19. Smith RC, Verga M, McCarthy S, et al. Diagnosis of acute flank pain: value of unenhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(1):97-101.
20. Fielding JR, Steele G, Fox LA, et al. Spiral computerized tomography in the evaluation of acute flank pain: a replacement for excretory urography. *J Urol.* 1997;157(6):2071-3.
21. Quinta A, Sousa L, Santos AR. Quistos Renais. *Acta Urológica.* 2009;26(3):39-47.
22. Ausiello D, Goodman L. *Cecil - Tratado de medicina interna 22ª ed.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 929-38.
23. Bader DAL, Peres LAB, Bader SLB. Renal liposarcoma. *Intern Braz J Urol.* 2004;30(3):214-5.
24. Peres LAB, Bueno AG, Bader SL, et al. Metástase renal bilateral de um carcinoma de esôfago: relato de caso. *J Bras Nefrol.* 2006;28(2):118-20.
25. Lucchesi FR, Laguna CB, Monteiro CR, et al. Diagnóstico por imagem no trauma abdominal. *Medicina.* 1999;32(4):401-18.
26. Park BH, Choi H, Kim JB, et al. Analyzing the effect of distance from skin to stone by computed tomography scan on the extracorporeal shock wave lithotripsy stone-free rate of renal stones. *Korean J Urol.* 2012;53(1):40-3.
27. Zhang HJ, Sheng L, Zhang ZW, et al. Contralateral ureteral metastasis 4 years after radical nephrectomy. *Int J Surg Case Rep.* 2012;3(1):37-8.
28. Garg PK, Jain BK, Kumar A, et al. Fat poor angiomyolipoma with lymphadenopathy: Diagnostic dilemma. *Urol Ann.* 2012;4(2):126-9.
29. Choi SK, Jeon SH, Chang SG. Characterization of small renal masses less than 4 cm with quadriphasic multidetector helical computed tomography: differentiation of benign and malignant lesions. *Korean J Urol.* 2012;53(3):159-64.
30. Kim JK, Park SY, Shon JH, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT. *Radiology.* 2004;230(3):677-84.
31. Pallwein-Prettner L, Flöry D, Rotter CR, et al. Assessment and characterisation of common renal masses with CT and MRI. *Insights Imaging.* 2011;2(5):543-56.
32. Krebs RK, Andreoni C, Paiva C, et al. Atualização em cistos renais complexos: avaliação e conduta. *Sinopse de Urologia.* 2006;3(1):68-72.
33. Peres LAB, Ferreira JRL, Bresolin AC, et al. Doença renal policística autossômica recessiva. Relato de caso e revisão de literatura. *J Bras Nefrol.* 2008;30(2):165-9.
34. Roth JA, Diamond DA. Prenatal hydronephrosis. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(2):138-41.
35. Campos FA, Rosas GQ, Goldenberg D, et al. Acute pyelonephritis: frequency of findings in patients submitted to computed tomography. *Radiol Bras.* 2007;40(5):309-14.

Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia*

Assessment of quality of life of cancer patients undergoing chemotherapy

Fábio de Souza Terra¹, Ana Maria Duarte Dias Costa², Lidiane de Lima Damasceno³, Thatiane da Silva Lima³, Cibelle Barcelos Filipini³, Marília Aparecida Carvalho Leite⁴

*Recebido da Faculdade de Enfermagem da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Alfenas, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A oncologia é uma das áreas que mais tem avaliado a qualidade de vida (QV) devido ao fato do tratamento ser agressivo e poder interferir o estilo de vida dos pacientes oncológicos. O estudo teve como objetivo avaliar a QV de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia.

MÉTODO: Trata-se de uma pesquisa descritiva, transversal e quantitativa realizada com 100 pacientes submetidos à quimioterapia em um serviço de oncologia de um hospital do município de Alfenas/MG. Utilizou-se um questionário de caracterização, assim como dados sobre a doença, além do *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL-bref) para avaliação da QV. Após a coleta de dados calcularam-se os escores das facetas do WHOQOL-bref e elaboraram-se tabelas com os escores dos domínios.

RESULTADOS: Observou-se maior frequência de pacientes do sexo feminino, com idade acima de 65 anos, ensino fundamental incompleto, renda familiar de 3 a 4 salários mínimos, católicos e aposentados. Quanto ao tipo de câncer prevaleceu o de mama, seguido pelo de próstata, com o tempo de doença de 4 a 6 meses. Com relação à QV, verificou-se em geral apresentou escore de 3,75; o domínio físico, 3,40; o psicológico, 3,79; o relações

sociais, 4,04; e o domínio meio ambiente, 3,29.

CONCLUSÃO: Os pacientes oncológicos estudados apresentaram QV entre “nem ruim, nem boa” e “boa”, ou seja, eles consideram ter uma boa QV mesmo sendo um portador de câncer e necessitar do tratamento quimioterápico.

Descritores: Neoplasias, Oncologia, Qualidade de vida, Quimioterapia.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Oncology is one of the areas that have most evaluated quality of life (QOL) due to the fact that the treatment is aggressive and can interfere in lifestyle of cancer patients. The study aimed to evaluate the quality of life (QL) of cancer patients undergoing chemotherapy.

METHOD: This is a descriptive, cross-sectional and quantitative trial conducted with 100 patients undergoing chemotherapy in an oncology department of a hospital in the city of Alfenas, in the state of Minas Gerais. We used a questionnaire for the characterization, as well as for data about the disease, and the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-bref) questionnaire for evaluating quality of life. After collecting the data we calculated the scores of the WHOQOL-bref and tables were prepared with the scores.

RESULTS: One can observe that there was a higher frequency of female patients, aged over 65, with incomplete elementary education, family income of 3 to 4 minimum wages, Catholic and retirees. Regarding the type of cancer, breast cancer was prevalent, followed by prostate cancer, with disease length of 4-6 months. With respect to QL, it was found that the overall QOL score was of 3.75; physical domain, 3.40; psychological domain, 3.79; social relations domain, 4.04; and the environment domain, 3.29.

CONCLUSION: The cancer patients studied have quality of life between “neither bad nor good” and “good”, that is, they believe they have a good QL despite being cancer patients and needing chemotherapy treatment.

Keywords: Chemotherapy, Neoplasms, Oncology, Quality of life.

INTRODUÇÃO

O câncer tornou-se um problema de saúde pública mundial, uma vez que tem aumentado sua prevalência dentro das doenças crônicas não transmissíveis, necessitando de grandes investimentos financeiros e acarretando ônus institucional e social para os países. No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 e que serão válidas

1. Doutor em Ciências, Programa Enfermagem Fundamental, pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP/USP); Professor do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Alfenas, MG, Brasil.

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

3. Graduada em Enfermagem da Faculdade de Enfermagem da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). Alfenas, MG, Brasil.

4. Mestranda em Enfermagem pela Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Alfenas, MG, Brasil.

Apresentado em 01 de agosto de 2012.

Aceito para publicação em 30 de novembro de 2012.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Fábio de Souza Terra

Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Alfenas

Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 – Centro

37130-000 Alfenas, MG.

Fone: (35) 3299-1380

E-mail: fabsouterra@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

também para o ano de 2013 apontaram que ocorrerão 518.510 casos novos de câncer¹.

O câncer é uma doença crônico-degenerativa, sendo que vários aspectos como diagnóstico precoce, e os meios de reabilitação, física, social e psicológica, são importantes no incentivo à luta contra esta doença. O impacto da hipótese diagnóstica, a confirmação da doença e de seu tratamento influem diretamente no estilo de vida do indivíduo. Assim, a área da saúde exerce importante papel no controle dos efeitos adversos e nas consequências do tratamento sobre o desempenho físico, psicológico e social do paciente².

Entre os tratamentos para o câncer citam-se: radioterapia, quimioterapia, transplante de medula óssea entre outros. Vale ressaltar que os principais efeitos colaterais da quimioterapia são: náuseas, vômitos, fraturas, má nutrição, desequilíbrio hidroeletrólítico e acidobásico, alopecia etc., que muitas vezes levam à recusa do paciente a continuar os ciclos quimioterápicos, diminuindo a sua qualidade de vida (QV) relacionada à saúde e comprometendo a eficácia do tratamento e não levando a cura³.

Para a maioria das pessoas, o diagnóstico de câncer representa um evento catastrófico em suas vidas, a partir do qual terão de lidar com um estresse associado à doença fatal e aos efeitos colaterais adversos do seu tratamento. Muitos pacientes ainda acabam experimentando mudanças de *status* no seu emprego, nas relações sociais, na sua capacidade física e no seu papel dentro da família².

Autores definem QV como sendo a percepção do paciente de seu bem estar físico, psíquico e social, a qualidade depende de fatores orgânicos (características da doença de base), psicológicos (característica da personalidade, mecanismos de defesa e afrontamento) e sociais (situação socioeconômica, suporte social), assim como o momento da vida em que a doença surge⁴.

A mensuração da QV tem sido muito utilizada para avaliar os ensaios clínicos com quimioterápicos, com finalidade de medir os efeitos colaterais induzidos pela quimioterapia. Esse método é a melhor forma de avaliar a tolerância do paciente ao tratamento. Dessa forma, a quimioterapia deve ser avaliada sobre dois importantes aspectos: os efeitos colaterais da toxicidade sobre as células tumorais, bem como os impactos positivos e negativos sobre a QV dos pacientes⁵.

É importante ressaltar que a QV deve ser considerada durante todas as fases do tratamento de um paciente com câncer. De fato, vários sintomas e problemas relacionados ao câncer e ao seu tratamento podem afetá-los, tais como limitações na vida diária, toxicidade advinda da quimioterapia e perda da autoestima⁵. Outros fatores que estão relacionados com essa doença e a QV, que merecem ser destacadas são: o estágio da doença, características do tratamento e aspectos relativos a cada indivíduo⁶.

Com isso, percebe-se que a QV de pacientes que estão sendo submetidos à quimioterapia fica de alguma forma prejudicada, uma vez que além de seus efeitos colaterais, ainda existe o receio da não cura⁷. Dessa forma, a realização deste estudo permite um aprofundamento no assunto, visando melhorar o atendimento a esses pacientes, assim como tentar minimizar as dificuldades geradas pelo tratamento quimioterápico e presença de complicações e sintomas decorrentes da patologia, conseqüentemente, melhorar a QV desses pacientes.

Diante ao exposto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a QV de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia e atendidos em um serviço de oncologia de um hospital do município de Alfenas/MG.

MÉTODO

Realizou-se este estudo descritivo, exploratório, com corte transversal e abordagem quantitativa, em um serviço de oncologia de um hospital filantrópico. Solicitou-se autorização prévia à administração geral e diretoria clínica do hospital, assim como aos participantes da pesquisa, a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo garantido o anonimato e o direito de desistência em qualquer fase da mesma, conforme a resolução 196/96, que trata de pesquisa envolvendo seres humanos⁸.

A amostra foi composta por 100 pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia no referido serviço. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de câncer, em tratamento quimioterápico com o tempo superior ou igual a um mês, com idade superior a 18 anos e que aceitem participar voluntariamente da pesquisa.

Para coleta de dados foram utilizados dois instrumentos. O primeiro consta de 12 questões estruturadas referentes à caracterização da amostra e dados sobre a doença e tratamento; e o segundo foi destinado para a coleta de dados relacionados à “qualidade de vida”, sendo utilizado o *WHOQOL-bref* (Whoqol)⁹, instrumento testado e validado em várias culturas, sob a coordenação do *World Health Organization Quality of Life Group* (WHOQOL Group) da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁰.

Esta escala consta de 26 questões, sendo duas questões gerais de QV e mais 24 facetas. Essas questões, por sua vez, compõem quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente, e possuem quatro tipos de escalas de respostas, do tipo Likert: intensidade, capacidade, frequência e avaliação, todas graduadas em cinco níveis (1 a 5)¹¹. Os domínios são pontuados de forma independente, considerando a premissa de que QV é um construto multidimensional; dessa forma, o escore pode variar de um a cinco, sendo que quanto maior o valor, melhor é o domínio de QV avaliado¹².

A coleta de dados ocorreu no período de fevereiro a maio de 2010, na sala de espera do setor de quimioterapia e nos domicílios dos pacientes, onde os pesquisadores, com experiência em utilização e aplicação de escalas sobre QV, realizaram as entrevistas.

Após esta etapa, os dados foram tabulados e utilizaram-se o MS Office Word versão 2007 e MS Office Excel versão 2007, para elaboração e edição das tabelas.

O escore médio, calculado para o instrumento de QV – WHOQOL-bref consistiu na atribuição de valores às “respostas nominais” de tal forma que possibilitasse entender a variação entre elas e estabelecesse uma resposta que representasse a percepção da maioria dos entrevistados¹³.

Com isso, foi possível chegar ao escore médio. Com esta sistemática calculou-se o escore médio de cada uma das 26 facetas e, em seguida, o escore médio de cada um dos quatro domínios, além da QV geral. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), sob o parecer nº 246/2009.

RESULTADOS

Pode-se observar que houve predomínio do sexo feminino, 55 (55%) entrevistados. Isso se deve ao fato do tipo de câncer predominante ser o de mama, com 47% dos pacientes.

Quanto à faixa etária, um (1%) paciente tinha idade entre 18 e 25 anos; quatro (4%), de 26 a 35 anos; 14 (14%), de 36 a 45 anos; 12 (12%), de 46 a 55 anos; 29 (29%), de 56 a 65 anos e 40 (40%) pacientes tinham acima de 65 anos.

Ao serem abordados sobre o estado civil, verificou-se que 75 (75%) eram casados, 10 (10%) encontravam-se solteiros, um (1%) divorciado, enquanto 14 (14%) eram viúvos.

Os dados encontrados mostram que 36 (36%) respondentes possuem o ensino fundamental incompleto, seguido de 26 (26%) com ensino fundamental completo, 15 (15%) sem alfabetização, 14 (14%) com ensino médio completo, seis (6%) com ensino médio incompleto e três (3%) com ensino superior completo.

Com relação à renda familiar mensal, e com base no salário mínimo vigente no período de coleta de dados (R\$ 510,00), verificou-se que dois (2%) tinham uma renda inferior a 1 salário mínimo, 24 (24%) recebiam de 1 a 2 salários, 45 (45%), de 3 a 4 salários mínimos, 26 (26%), de 5 a 6 salários mínimos e três (3%) vivem com uma renda superior a 6 salários mínimos.

Referente à religião, 78 (78%) pacientes são católicos, 14 (14%), evangélicos, três (3%), espíritas e cinco (5%) não possuem nenhuma religião, e quanto ao município onde residem, a maioria, 55 (55%), mora na cidade de Alfenas e 45 (45%) entrevistados residem em municípios circunvizinhos.

De acordo com a ocupação (profissão), a maioria, 86 (86%), encontrava-se aposentados ou com licença saúde.

Verificou-se que o tipo de câncer mais encontrado foi o de mama (29%), seguido pelo de próstata (18%), intestino (8%), esôfago (7%), gástrico (5%), pulmão (4%), útero (4%) e outros (25%). Entre os outros tipos de câncer citam-se: testículo, bexiga, leucemia, rim, melanoma de pele, laringe etc.

Dados encontrados neste estudo revelam que 83 (83%) dos entrevistados não possuíam câncer em outro órgão e 17 (17%) possuíam. Dos 17 pacientes oncológicos que apresentaram câncer em outro órgão citam-se: mama, útero, próstata, pâncreas e pele. Outro dado encontrado mostrou que 18 (18%) pacientes tinham o tempo de diagnóstico do câncer atual de 1 a 3 meses, 45 (45%) de 4 a 6 meses, 25 (25%) de 7 a 9 meses, cinco (5%) de 10 a 12 meses e de sete (7%) tinham acima de um ano.

Constatou-se, também, que o tempo de tratamento quimioterápico do câncer atual foi de 30 (30%) pacientes com 1 a 2 meses, 27 (27%) com 3 a 4 meses, 26 (26%), 5 a 6 meses, quatro (4%), 7 a 8 meses, seis (6%), 9 a 10 meses e sete (7%) acima de 10 meses de tratamento.

Com relação à realização de outro tipo de tratamento, constatou-se que 58 (58%) pacientes não fizeram o uso de outro tratamento. Entre os pacientes que fizeram outro tipo de tratamento além da quimioterapia citam a radioterapia e a cirurgia.

Vale mencionar que os domínios de QV são pontuados de forma independente, considerando a premissa de que este construto é multidimensional; dessa forma, o escore pode variar de um a cinco, sendo que quanto maior o valor, melhor é o domínio de QV avaliado. Assim, considerou-se como referência para avaliação da QV o escore três como sendo uma QV “nem ruim, nem boa”.

De acordo com os dados da tabela 1, pode-se observar que o escore médio da “qualidade de vida geral” foi de 3,75; assim os pa-

cientes avaliaram sua QV acima do “nem ruim, nem boa”. Quanto à satisfação com a saúde (faceta 02), os pacientes apresentaram um escore de 3,51, sendo classificado entre o “nem satisfeito, nem insatisfeito” e “satisfeito”.

Tabela 1 - Escore Médio das facetas da qualidade de vida geral do instrumento WHOQOL-bref 2010 (n = 100).

Nº da Questão	Facetas da Qualidade de Vida Geral	Valor do Escore Médio
01	Como você avaliaria a sua qualidade de vida?	3,98
02	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	3,51
Escore Médio Geral		3,75

Referente ao domínio físico, a população estudada apresentou um escore médio geral de 3,40; dessa forma, uma QV “nem ruim, nem boa”, na área física (Tabela 2).

Tabela 2 - Escore Médio das facetas do domínio físico do instrumento WHOQOL-bref 2010 (n = 100).

Nº da Questão	Facetas do Domínio Físico	Valor do Escore Médio
03	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	3,06
04	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	2,46
10	Você tem energia suficiente para o seu dia a dia?	3,41
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	4,24
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	3,89
17	Quão satisfeito(a) você está com a sua capacidade de desempenhar as suas atividades do seu dia a dia?	3,59
18	Quão satisfeito(a) você está com a sua capacidade para o trabalho?	3,20
Escore médio geral do domínio		3,40

A faceta 4 (dependência de fármaco ou de tratamentos) foi a que apresentou menor escore, 2,46. Já a faceta 15 (mobilidade) apresentou o maior escore, 4,24. Outra faceta que apresentou um menor escore no domínio físico foi 3 (dor e desconforto), 3,06 (Tabela 2).

No domínio psicológico, o escore médio foi de 3,79, tendo uma classificação da QV dos pacientes estudados entre “nem ruim, nem boa” e “boa” (Tabela 3).

Tabela 3 - Escore Médio das facetas do domínio psicológico do instrumento WHOQOL-bref. 2010 (n = 100).

Nº da Questão	Facetas do domínio psicológico	Valor do Escore Médio
05	O quanto você aproveita a vida?	3,34
06	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	4,05
07	O quanto você consegue se concentrar?	3,24
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	4,06
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	3,95
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade e depressão?	4,10
Escore Médio Geral do Domínio		3,79

A faceta que apresentou menor escore neste domínio foi “concentração” (faceta 07) com um valor de 3,24. Cabe destacar que o maior escore e o que influenciou a média geral do domínio psicológico foi a faceta 26 (sentimentos negativos), com 4,10. Outro dado encontrado no presente estudo e que merece ser destacado refere-se a faceta 11 (imagem corporal e aparência), apresentando um escore de 4,06 (Tabela 3).

Segundo os dados da tabela 4, o escore médio geral do domínio relações sociais foi de 4,04, apresentando dessa forma, uma QV entre “boa” e “muito boa” no quesito relações sociais. Entre todos os domínios do instrumento WHOQOL-bref e da QV geral, esse domínio foi o que apresentou maior escore médio.

A faceta 20 (relações pessoais) foi a que apresentou maior escore médio (4,63) neste domínio. A população estudada mostrou-se satisfeita com o apoio que recebe de amigos, o que é demonstrado na faceta 22 (suporte e apoio social) com um escore médio de 4,57. No presente estudo, o escore médio referente à faceta 21 (atividade sexual) foi de 2,94, ou seja, os pacientes classificaram sua vida sexual entre “nem satisfeito, nem insatisfeito” e “satisfeito”, sendo este o menor escore no domínio relações sociais (Tabela 4). O escore médio do domínio meio ambiente foi de 3,29, apresentando os pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia uma QV entre “nem ruim, nem boa” e “boa”. O menor escore encontrado neste domínio foi a faceta 12 “recursos financeiros”, 3,21 (Tabela 5).

Tabela 4 - Escore médio das facetas do domínio relações sociais do instrumento WHOQOL-bref. 2010 (n = 100).

Nº da Questão	Facetas do Domínio Relações Sociais	Valor do Escore Médio
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	4,63
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	2,94
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	4,57
Escore Médio Geral do Domínio		4,04

Tabela 5 - Escore Médio das facetas do domínio meio ambiente do instrumento WHOQOL-bref. 2010 (n = 100).

Nº da Questão	Facetas do Domínio Meio Ambiente	Valor do Escore Médio
08	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	3,31
09	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	3,31
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	3,21
13	Quão disponível para você estão as informações que precisa no seu dia a dia?	3,77
14	Em que medida você tem oportunidade de atividade de lazer?	3,39
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	3,84
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	4,47
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	4,16
Escore médio geral do domínio		3,29

A faceta 24 (cuidados de saúde e sociais) apresentou o maior escore nesse domínio, 4,57 (Tabela 5).

DISCUSSÃO

As análises do estudo em questão revelaram a predominância de pacientes com faixa etária acima de 65 anos. Cabe salientar que a idade avançada é um fator que influencia fortemente na morbidade, já que as neoplasias são mais frequentes em extremos de idade¹⁴. Dentre os tipos de câncer citados, o de mama apresentou-se em maior porcentagem. Esse achado vai ao encontro da literatura, onde revela que o câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais frequente no mundo e o primeiro entre as mulheres¹⁵. Fato este também justificado, uma vez que houve maior número de mulheres no presente estudo.

Foi possível observar a prevalência de pacientes com câncer em um único órgão. Pode-se inferir quanto à suscetibilidade dos diferentes tecidos, que as metástases tumorais permanecem ainda sem explicação, e observam-se tecidos que apresentam alta porcentagem de metástases tumorais e raramente são acometidos por tumores primários, como ocorre com o tecido ósseo, contrastando com a mama e o cólon, que apresentam alta incidência de lesões tumorais primárias e raras lesões metastáticas. No pulmão constata-se ainda padrão distinto, com alta incidência de lesões tumorais primárias e também de metástases¹⁶.

Com base no tempo de diagnóstico do câncer atual e o início do tratamento quimioterápico, observou-se o período de 4 a 6 meses e 1 a 2 meses, respectivamente. Em contra partida, um estudo verificou que a maioria dos pacientes iniciou a quimioterapia após 10 meses da descoberta do diagnóstico, sendo que uma parte estava realizando o primeiro ciclo quimioterápico e os demais estavam entre o segundo e o sexto ciclo¹⁷. Destaca-se que quanto mais rápido iniciar o tratamento quimioterápico, melhor é o controle da doença, podendo, dessa forma, diminuir o risco de apresentar complicações.

No que concerne ao tipo tratamento realizado frente ao câncer, a quimioterapia mostrou-se a mais utilizada, porém a radioterapia e cirurgia também foram mencionadas. Esse achado pode ser comparado a outro estudo, onde o tratamento mais utilizado é a quimioterapia¹⁸.

A partir dos levantamentos referentes à “qualidade de vida geral”, no domínio físico, os entrevistados classificaram a mesma como “nem ruim, nem boa”, estando entre “nem satisfeito, nem insatisfeito” e “satisfeito” no que condiz à saúde. Neste contexto, vale ressaltar que a maneira de reagir à doença difere de pessoa para pessoa, mas todos têm necessidade de reaprender a viver, e que isto é visto como indispensável¹⁹.

Assim, a QV depende das expectativas e do plano de vida de cada indivíduo. Dessa forma, o que é uma vida de boa qualidade para uma pessoa pode não ser para outra²⁰.

A relação do paciente com a dependência de fármaco ou tratamento, bem como com a dor e desconforto, foi evidenciada em índices menores. Fato inversamente proporcional ocorreu à mobilidade, onde se verificou os maiores índices. Isso pode ser observado em outra pesquisa que mostrou que, o motivo que leva os pacientes com câncer a procurarem algum tipo de tratamento é a possibilidade de cura e a prevenção da recidiva, fazendo com que os mesmos dependam desse tratamento²¹.

É precípuo salientar que o paciente oncológico sofre com sintomas físicos, como cansaço crônico especialmente naqueles com doença avançada e grandes limitações funcionais²². Contudo não foi observado no presente estudo uma relação entre esta faceta e o tratamento. A partir dessas acepções, a literatura menciona que a dor é um sintoma frequente em pacientes com câncer. Constata-se em pesquisa uma frequência elevada de ocorrência de dor entre pacientes com câncer avançado atendidos em unidades de radioterapia e quimioterapia²³.

No domínio psicológico, os pacientes mencionaram a faceta “concentração” em menores níveis. Isto é explicado pelo fato de que a maioria dos pacientes tem idade superior a 56 anos e com déficit de memória antes de apresentar a doença.

Cabe salientar que alguns fármacos utilizados na quimioterapia, provocam alterações na substância branca cerebral e induzem a um processo inflamatório, que causam prejuízos na função cognitiva, como falta de concentração, diminuição da habilidade visual e diminuição da memória²⁴.

Influenciando a média geral do domínio psicológico, “sentimentos negativos” foram evidenciados em maiores níveis. Esse achado não é confirmado pela literatura, uma vez que fato do indivíduo possuir câncer e esta ser uma doença que na maioria das vezes não tem um prognóstico muito bom, o mesmo pode apresentar sentimentos negativos em relação a sua vida. Em seu cotidiano, a pessoa com câncer convive com transtornos emocionais, cognitivos e comportamentais, condicionados ao fato de sua vida estar, muitas vezes, ligada à uma doença grave. A ameaça que a doença suscita, de incapacidade ou risco de vida, é difícil de ser abarcada emocionalmente, pelo paciente²⁵.

Outro dado encontrado no presente estudo e que merece ser destacado, é a posição dos entrevistados diante da “imagem corporal e aparência”. Este fato vai de encontro com a literatura onde mostra que o câncer, principalmente nas mulheres, pode afetar a percepção da sexualidade e da própria imagem corporal²⁶.

A quimioterapia e a mastectomia são procedimentos primordiais para o tratamento de câncer de mama. Consequentemente, podem ocasionar alopecia, e que muitas vezes para o paciente, principalmente a mulher, é chocante, causando-lhe sentimentos negativos devido às alterações em sua aparência física²⁷.

Entre todos os domínios do instrumento WHOQOL-bref e da QV geral, as relações sociais apresentaram maior escore médio. Verificou-se a satisfação da população em estudo no que se refere ao “suporte e apoio social”.

As relações familiares e de amigos são consideradas como influenciadora da QV das pessoas, uma vez que poder contar com a compreensão e o respeito à suas limitações ajudará na conquista de uma vida harmônica. Assim, a convivência harmônica em família e com amigos, a possibilidade de trocarem informações, de se conhecerem cada vez mais, é de fundamental importância para a avaliação da QV do paciente oncológico²⁸.

Pode-se compreender que a forma como as pessoas reagem frente aos seus problemas e os mecanismos dos quais utilizarão para enfrentá-los, estão relacionados às suas crenças e valores e ao apoio que recebem de seus entes queridos e amigos²⁹.

Salienta-se que no domínio das relações sociais a “atividade sexual” obteve o menor escore médio. Desta forma torna-se válido mencionar que uma parte da população estudada, 40%, tinha

mais de 65 anos, e mesmo os que não estejam em atividade sexual ativa, podem considerar essa situação como satisfatória, sem que haja interferência em seu estado psicológico e em sua QV.

No que diz respeito ao domínio meio ambiente pode-se notar o maior escore nos “cuidados de saúde e sociais”. Cabe inferir que o SUS tem organizado o tratamento de câncer de modo a oferecer em um mesmo estabelecimento de Saúde, todas as modalidades de tratamento, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia e, inclusive, cuidados paliativos e reabilitação¹⁵.

Dentre os inúmeros papéis atribuídos aos profissionais de saúde, envolvidos no tratamento do paciente com câncer submetido à quimioterapia, destaca-se: a orientação, a avaliação e o acompanhamento efetivo, além do fornecimento de informações importantes para a continuidade do tratamento. Há também a necessidade de buscar medidas educativas que conduzam às mudanças no estilo de vida dessas pessoas para que haja um maior controle dos fatores de risco e da evolução da doença³⁰.

Por fim, destaca-se que a atenção individualizada é considerada a grande aliada da satisfação ao tratamento e ao atendimento do serviço, e a relação profissional-paciente a sua ferramenta mais importante para sua efetivação. Comenta também que a confiança é o elemento chave dessa relação, e para que ela ocorra é necessário o estabelecimento de empatia, de credibilidade no profissional junto ao grupo, do respeito à privacidade e, principalmente, de confiança nas informações e nos comportamentos do paciente³¹.

Cabe destacar algumas limitações para a realização deste estudo: o tamanho amostral pode ter sido um fator limitante à generalização dos achados, não permitindo análises estatísticas consistentes de variáveis; e o desenho transversal da pesquisa, que não permite um adequado estabelecimento da relação causa-efeito dos achados. Ressalta-se a importância da realização dos estudos transversais e exploratórios, para descrever características de uma determinada população e de pesquisa e como estudo inicial, o mesmo atingiu os objetivos propostos, demonstrando a realidade da QV desses pacientes oncológicos em tratamento quimioterápicos.

CONCLUSÃO

O escore médio da QV geral foi de 3,75; do domínio físico, 3,40; domínio psicológico, 3,79; domínio relações sociais, 4,04; e domínio meio ambiente, 3,29. Dessa forma, os pacientes apresentaram elevados escores médios, ou seja, classificaram a QV como sendo acima do “*nem ruim, nem boa*”, enquanto o domínio relações sociais foi avaliado entre “*boa*” e “*muito boa*”.

Dessa forma, incluir medidas de QV na prática clínica parece ser um grande desafio. Portanto, diante do impacto, tanto físico quanto emocional e social provocado pelo câncer, essas medidas parecem ser cruciais para avaliar determinadas intervenções e as consequências da doença na vida desses pacientes.

A busca, na melhora da assistência aos pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia, é um aspecto importante a ser mensurado, uma vez que avalia as várias dimensões da doença e cria parâmetros para práticas assistenciais cotidianas nos serviços de saúde. Com isso, faz-se necessário que os profissionais de saúde envolvidos no tratamento do paciente oncológico propiciem um relacionamento saudável e digno, com o intuito de tornar o tratamento quimioterápico menos doloroso para essa população.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
2. Pascoe S, Edelman S, Kidman A. Prevalence of psychological distress and use of support services by cancer patients at Sydney Hospitals. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34(5):785-91.
3. Ballatori E, Roila F. Impacto of nausea and vomiting on quality of life in cancer patients during chemotherapy. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(1):46-50.
4. Schwartzmann L. Calidad de vida de pacientes em hemodiálisis. *Arch Med Int*. 1998;4(2):173-9.
5. Pignata S, Ballatori E, Favalli G, et al. Quality of life: gynecological cancers. *Ann Oncol*. 2001;12(3):37-42.
6. Velikova G, Wright P, Smith AB, et al. Self Reported quality of life individual cancer patients: concordance of results with disease course and medical records. *J Clin Oncol*. 2001;19(7):2064-73.
7. Bonassa EMA. Enfermagem em terapêutica oncológica. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2000.
8. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*. 1996;4(2Suppl):15-25.
9. Whoqol G. Whoqol-Bref. [citado 2009 jun 15]. Disponível em: URL: <http://www.ufrgs.br/psiq/whoqol84.html>
10. Saupé R, Broca GS. Indicadores de qualidade de vida como tendência atual de cuidado a pessoas em hemodiálise. *Texto Contexto Enferm*. 2004;13(1):100-6.
11. Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". *Rev Saúde Pública*. 2000;34(2):178-83.
12. Zanei SSV. Análise dos instrumentos de avaliação de qualidade de vida WHOQOL-bref e SF-36: confiabilidade, validade e concordância entre pacientes de Unidades de Terapia Intensiva e seus familiares [Tese de Doutorado]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2006.
13. Bisquera R, Sarriera JC, Martinez F. Introdução à estatística: enfoque informático com o pacote estatístico SPSS. Porto Alegre: Artmed; 2004.
14. Pollock ER. Manual de Oncologia clínica da UICC (União Internacional Contra o Câncer). 8ª ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 2006.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do câncer. [citado 2009 ago 10]. Disponível em: URL:<http://www.inca.gov.br>
16. Rubens RD. The nature of metastatic bone disease. In: Rubens RD, Fogelman I, (Organizadores). *Bone metastasis: diagnosis and treatment*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1991. p. 1-10.
17. Sawada NO, Nicolussi AC, Okino L, et al. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos a quimioterapia. *Rev Esc Enferm USP*. 2009;43(3):581-7.
18. Franzi AS, Silva GP. Avaliação da qualidade de vida em pacientes submetidos à quimioterapia ambulatorial no Hospital Heliópolis. *Rev Bras Cancerol*. 2003;49(3):153-8.
19. Barbosa JC, Aguillar OM, Boemer MR. O significado de conviver com a insuficiência renal crônica. *Rev Bras Enferm*. 1999;52(2):293-302.
20. Kawakame PMG, Miyadahira AMK. Qualidade de vida de estudantes de graduação em enfermagem. *Rev Esc Enferm USP*. 2005;39(2):164-72.
21. Gimenes MGG, Queiroz E. As Diferentes fases de enfrentamento durante o primeiro ano após a mastectomia. In: Gimenes MGG, (organizador). *A mulher e o câncer*. Campinas: Editorial Psy; 1997. p. 173-95.
22. Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):893-903.
23. Pimenta CAM, Koizumi MS, Teixeira MJ. Dor crônica e depressão: estudo em 92 pacientes. *Rev Esc Enf USP*. 2000;34(1):76-83.
24. Jansen C. Potential mechanisms for chemotherapy-induced impairments in cognitive function. *Oncol Nurs Forum*. 2005;32(6):613-8.
25. Sales CA. O cuidado de enfermagem: uma visão fenomenológica do ser leucêmico [Tese de Doutorado]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo; 2004.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Controle de Tabagismo. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer; 1996.
27. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3322-30.
28. Silva DMGV, Souza SS, Francioni FF, et al. Qualidade de vida na perspectiva de pessoas com problemas respiratórios crônicos: a contribuição de um grupo de convivência. *Rev Latino-Am Enferm*. 2005;13(1):7-14.
29. Gomes CMA. Descrição da qualidade de vida dos pacientes em hemodiálise. *Rev Med Minas Gerais*. 1997;7(2):60-3.
30. Souza FF, Cintra FA, Gallani MCBJ. Qualidade de vida e severidade da doença em idosos renais crônicos. *Rev Bras Enferm*. 2005;58(5):540-4.
31. Crespo-Fierro M. Compliance/adherence and care management in HIV disease. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 1997;8(4):43-54.

Prevalência da tuberculose em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana*

Tuberculosis prevalence in human immunodeficiency virus-infected patients

Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto¹, Nilo Fernando Rezende Vieira², Fernanda Sperandio Cott³, Felipe Márcio Araújo Oliveira³

*Recebido do Serviço de HIV-AIDS do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória, ES.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Tuberculose (TB) ainda é uma das principais infecções oportunistas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de tuberculose em pacientes portadores do HIV e estudar os fatores de risco associados.

MÉTODO: Estudo retrospectivo do tipo descritivo e analítico. Pacientes atendidos entre janeiro de 2010 e abril de 2011 no Serviço de HIV-AIDS da Santa Casa de Misericórdia de Vitória tiveram registrados dados demográficos, tabagismo, epidemiologia, contagem de células T CD4/CD8, carga viral HIV, terapia em uso e associação com TB.

RESULTADOS: Foram analisados 715 pacientes. Destes, 58,9% eram brancos, 59,9% homens, 59,3% heterossexuais, 31,6% homo/bissexuais, 6,9% usuários de drogas injetáveis. A mediana de idade foi 44 anos e a do tempo de acompanhamento prévio de 5,7 anos. Havia 87% dos pacientes em uso de terapia antirretroviral e 32,7% eram tabagistas ou ex-tabagistas. Foi realizada quimioprofilaxia para TB em 6,7% dos pacientes. A mediana dos valores mais baixos da contagem de células CD4 foi de 191 células/mL. Foram relatados 80 casos de TB, prévios ou durante este período. Destes, 36 casos foram de TB extrapulmonar, sendo 14 de forma miliar, 12 ganglionar, cinco pleural, duas meníngea, duas óssea, uma pericárdica. Observou-se uma forte associação entre TB e o

valor da contagem de células CD4 abaixo de 200 células/mL. Não foram observadas associações com escolaridade, idade, epidemiologia, cor ou carga viral HIV. Dois óbitos foram registrados em decorrência da TB.

CONCLUSÃO: Constatou-se elevada a prevalência de TB entre pacientes HIV positivos, com nítida associação com o valor da contagem de células T CD4 abaixo de 200 células/mL.

Descritores: Tuberculose, Síndrome de imunodeficiência adquirida.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Tuberculosis (TB) is still a major opportunistic infection in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. The aim of this study was to report the prevalence of this disease in HIV-infected patients, its clinical presentation, and associated risk factors.

METHOD: Retrospective cohort of HIV-infected patients attended at the outpatient's clinic at Santa casa de Misericórdia de Vitoria between January 2010 and April 2011. Data were abstracted from medical records with demographics, smoking habits, epidemiology, T CD4/CD8 cells count, HIV viral load, therapy used and TB-associated disease

RESULTS: Seven hundred fifteen patients were studied. From these, 58.9% were white, 59.9% men, 59.3% with transmission by heterosexual intercourse, 31.6% bisexual men or men who had sex with men, 6.9% intravenous drug users. Median age was 44 years and median time since HIV diagnosis was 5.7 years. There were 87% of patients on antiretroviral therapy, and 32.7% were current or past smokers. Treatment for latent TB was prescribed for 6.7% of the patients. Median CD4 cells nadir was 191 cells/mL. Eighty cases of TB were recorded, previous or during the study period. Thirty-six cases were extrapulmonary TB, with 14 being miliary, 12 ganglionic, five pleural, two meningitides, two bone, and one pericardial TB. There was a strong association between tuberculosis and CD4 cells bellow 200 cells/mL. No association was observed with school years, age, epidemiology, race or HIV-1 viral load. Two death events were recorded as a consequence of TB.

CONCLUSION: The prevalence of TB among HIV-infected patients remains high with a strong association with CD4 cells count bellow 200 cells/mL.

Keywords: Acquired immunodeficiency syndrome, Tuberculosis.

1. Médico, Doutor em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Espírito Santo, Professor Adjunto de Clínica Médica da Escola de Ciências da Saúde da Santa Casa de Vitória. Vitória, ES, Brasil.

2. Médico, Mestre em Infectologia e Medicina Tropical, Professor Adjunto de Clínica Médica da Escola de Ciências da Saúde da Santa Casa de Vitória. Vitória, ES, Brasil.

3. Interno de Medicina da Escola de Ciências da Saúde da Santa Casa de Vitória. Vitória, ES, Brasil.

Apresentado em 01 de novembro de 2012.

Aceito para publicação em 27 de fevereiro de 2013.

Endereço para correspondência:

Dra. Fernanda Sperandio Cott

Avenida Rosendo Serapião de Souza Filho, 419/201 – Mata da Praia

29070-170 Vitória, ES.

E-mail: fernandacott@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um importante desafio para a saúde pública mundial, sendo ainda de difícil controle em regiões com alta prevalência pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹. Desde a década de 1980, o HIV tem sido um dos principais fatores que contribuíram para o seu ressurgimento. O vírus alterou o equilíbrio entre pessoas infectadas pelo HIV e o bacilo de Koch, assim como teve um impacto notável na epidemiologia, na história natural e na evolução clínica da TB².

Segundo dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/SIDA (UNAIDS) de 2011, cerca de 34 milhões de pessoas estavam infectados pelo HIV no final de 2010, consequência de elevada incidência de infecção por este vírus associado à maior facilidade de acesso à terapia antirretroviral (TARV), o que ajudou a reduzir a mortalidade relacionada ao HIV³.

Estima-se que cerca de 14 milhões de pessoas em todo o mundo apresentam coinfeção por HIV e TB⁴. No Brasil, em 2010, entre os casos novos de TB notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, cerca de 10% apresentavam coinfeção TB/HIV⁵.

Em um hospital do Rio Grande do Sul (RS) foi realizado um estudo com pacientes infectados com o HIV, sendo que dos pacientes acompanhados, 29% apresentavam infecção pelo bacilo de Koch. Em 2006, a principal infecção oportunista encontrada nos pacientes soropositivos foi a TB⁶.

Além disso, a TB é a maior causa de morte no paciente que tem a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), representando cerca de 26% destas⁷. Em 2009, as taxas de óbito foram de 2,5/100.000 habitantes (3,5/100.000 nas capitais) e a proporção de abandono do tratamento foi de 9,1%⁴.

A pandemia do HIV/SIDA tem importante impacto no Brasil, sendo o país mais afetado na América Latina com mais de 600.000 pessoas infectadas pelo HIV⁸. De acordo com Santos Junior e col.⁹ em São Paulo houve aumento no número de óbitos por TB quando esta estava associada ao HIV, dando grande importância a esta coinfeção.

Em 1996, o Brasil aprimorou um programa proporcionando aos pacientes com HIV pleno acesso à TARV, à monitorização laboratorial e acompanhamento clínico¹. Uma consequência direta desse programa foi o aumento significativo na sobrevivência após o diagnóstico de HIV, especialmente para aqueles diagnosticados depois do início da disponibilidade dos fármacos antivirais na rede pública¹⁰.

A TB e HIV/SIDA são intimamente ligados: a TB é a principal doença oportunista entre pessoas HIV positivas, enquanto o HIV é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da TB. Hoje grande parte dos estudos se concentra em problemas associados no diagnóstico das duas doenças, incluindo o medo e o estigma do teste do HIV por pacientes com TB¹¹.

O diagnóstico precoce do HIV permite o início mais oportuno da TARV, aumentando assim o seu papel como intervenção preventiva¹².

A TB ativa no paciente infectado pelo HIV depende de fatores como: nível de imunossupressão, da exposição a indivíduos bacilíferos, dos hábitos de vida e da realização de profilaxia específica e do uso regular de TARV.

Uma das principais preocupações a respeito da TB é a redução das taxas de abandono de tratamento. A taxa de abandono da TB no Brasil ainda é alta, situando-se em torno de 17%, porém, em muitas regiões, atinge níveis mais elevados: na grande São Paulo a taxa é cerca de 20%^{13,14}.

A resistência aos tuberculostáticos, assim como um risco aumentado de transmissão, também surgiu como problema em razão do abandono do tratamento da TB².

Tendo em vista a ampla associação entre essas doenças, em áreas de alta prevalência de HIV, a TB não pode ser efetivamente tratada sem o correto tratamento e prevenção do HIV/SIDA¹⁵.

É importante registrar e documentar a frequência e evolução dos casos de TB em serviços de referência de HIV/SIDA e avaliar fatores de risco.

O objetivo deste estudo foi rever fatores epidemiológicos associados à TB e avaliar sua prevalência em um serviço especializado de HIV/SIDA, uma vez que há poucos trabalhos brasileiros sobre este tema.

MÉTODO

Estudo retrospectivo do tipo descritivo e analítico realizado no ambulatório de infectologia do Hospital da Santa Casa de Misericórdia, Vitória /ES (HSCMV), Serviço de Referência HIV-SIDA no Espírito Santo, a fim de identificar o perfil dos pacientes coinfectados com TB e HIV/SIDA.

Todos os pacientes atendidos entre janeiro de 2010 e abril de 2011 tiveram registrados seus dados demográficos, de comportamento de risco (incluindo tabagismo), contagem de células T CD4/CD8, carga viral de HIV, terapia antirretroviral em uso, e associação com TB, sua forma e evolução. Foram considerados tanto os casos de TB diagnosticados durante o período de estudo, como aqueles anteriores à análise e adequadamente documentados.

Os resultados foram apresentados com números absolutos e análise estatística de frequência. Os dados foram tabulados em planilha SPSS com análises descritivas, testes de Qui-quadrado e análises de regressão.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória sob nº 102/2011.

RESULTADOS

O estudo foi realizado com 715 prontuários, o que corresponde ao total de pacientes que fizeram acompanhamento no ambulatório de infectologia HSCMV neste período.

A tabela 1 mostra as características da população estudada em relação à idade, ao sexo, a raça e a forma de transmissão do HIV. A mediana do tempo de acompanhamento prévio dos pacientes neste serviço foi de 5,7 anos (DIQ 2–10,4). Destes, 623 pacientes estavam em uso de terapia antirretroviral.

A tabela 2 mostra a prevalência de TB pulmonar e extrapulmonar nos pacientes do estudo e a tabela 3 mostra a análise dos fatores de riscos associados ao diagnóstico de TB.

Dos pacientes estudados, 41% eram analfabetos ou tinham o ensino fundamental incompleto e 23,6% pacientes tinham o ensino médio completo. Eram tabagistas ou ex-tabagistas 32,7% pacientes, destes, 14,5% pacientes tiveram diagnóstico de TB.

Tabela 1 – Características dos pacientes.

	Total de Pacientes (n = 715)	Percentual	Pacientes com Tuberculose (n = 80)	Percentual
Idade	44 anos (DIQ 35-51)	-	46,5 anos (DIQ 36 - 53)	
Sexo				
Feminino	287	40,1	25	31,3
Masculino	428	59,1	55	68,7
Raça				
Branca	421	58,9	31	38,7
Negra	76	10,6	13	16,3
Parda	218	30,5	36	45
Formas de transmissão				
Heterossexual	424	59,3	43	53,7
Homo/bissexual	226	31,6	23	28,8
UDI	50	5,9	12	15
Hemofílicos	3	4	-	-
Hemotransusão	3	4	-	-
Vertical	1	1	1	1,3
Acidente profissional	1	1	-	-
Indeterminado	7	1	1	1,2

UDI = usuários de drogas injetáveis.

Tabela 2 – Prevalência de tuberculose entre os pacientes estudados.

	Frequência	Percentual
Pulmonar	44	55
Miliar	14	17,5
Ganglionar	12	15
Pleural	5	6,25
Meníngea	2	2,5
Óssea	2	2,5
Pericárdica	1	1,25
Total	80	100

Tabela 3 – Análise estatística dos fatores de riscos associados ao diagnóstico de tuberculose.

Variáveis	Odds Ratio	IC 95%	Valor de p*
Sexo masculino	1,48	0,94-2,3	0,053
Tempo infecção pelo HIV > 5 anos	1,35	0,9-2	0,19
Idade > 50 anos	0,7	0,46-1,1	0,11
Nadir CD4 < 200**	3,49	2-6	0,001
Tabagismo	1,57	1,09-2,6	0,043
Escolaridade > 8 anos	0,74	0,5-1,2	0,2

*teste Exato de Fisher; ** Nadir de CD4 confirmada na regressão logística (p < 0,001).

No tratamento do HIV, os inibidores da transcriptase reversos mais utilizados foram a zidovudina e a lamivudina. Quanto aos inibidores de proteases, 35% usavam lopinavir/ritonavir, 14,3% usavam atazanavir e tiveram os fármacos substituídos pelo efavirenz. O mesmo se deu nos pacientes em uso de nevirapina.

Todos os pacientes que foram diagnosticados com TB e faziam uso de inibidores de protease, tiveram estes substituídos pelo efavirenz no momento do diagnóstico.

A quimioprofilaxia para TB foi realizada em 48 pacientes (6,7%) em decorrência de um PPD maior do que 5 mm. Dos 80 pacien-

tes com TB apenas três haviam feito profilaxia com isoniazida. A mediana do valor mais baixo da contagem de linfócitos T CD4 foi de 191 células/mL (DIQ 69 - 299).

DISCUSSÃO

A prevalência de TB entre pacientes HIV positivos ainda permanece elevada. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), uma em cada 10 pessoas com TB infecção e com sistema imune normal irá desenvolver TB doença durante sua vida. Por outro lado, estima-se que uma em cada 10 pessoas coinfetadas por HIV e TB irá desenvolver a doença a cada ano¹⁶. No Brasil, de acordo com dados do SINAN, foram notificados em 2010, cerca de 7.000 mil casos de coinfeção HIV/TB. No Espírito Santo, foram notificados, no mesmo ano, 93 casos⁵. Estes dados são preocupantes, uma vez que pacientes que possuem coinfeção TB/HIV têm maior probabilidade de apresentar um desfecho desfavorável ao tratamento da TB⁵. No presente estudo foram encontrados 80 casos de TB, prévios ou durante período do estudo, correspondendo a 11,18% do total de 715 pacientes com diagnóstico de HIV.

No Brasil, foram notificados em 2010 aproximadamente 81.000 mil casos de TB, sendo, destes, 10.000 mil casos de TB extrapulmonar¹⁷.

Dos 80 casos encontrados de TB neste trabalho, 36 casos, prevalência de 45%, eram de TB extrapulmonar. Nos pacientes coinfetados por HIV/TB a forma extrapulmonar da TB está frequentemente presente, isso se deve à diminuição da resposta imune celular, facilitando a disseminação da TB para outros órgãos. Isso pode ser constatado pela maior frequência da forma pulmonar em indivíduos com CD4⁺ > 200/mm³¹⁸. As formas extrapulmonares mais frequentes são: pleural, linfática, osteoarticular, geniturinária e intestinal¹⁹.

Outro grande desafio é a dificuldade de diagnóstico da TB extrapulmonar, seja por se apresentar com sintomas inespecíficos,

como febre, perda de peso, suor noturno, anorexia ou fraqueza, seja pela pouca experiência de parte dos médicos para sua identificação. Outro problema para a realização do diagnóstico de TB extrapulmonar é a dificuldade ao acesso a bacterioscopia de qualidade, cultura e exames complementares especiais.

A contagem dos linfócitos T CD4 define o estágio de imunossupressão dos pacientes. Em estudo de casos em 11 estados brasileiros, observou-se que um CD4 basal menor que 200/mm³ representa um risco 2,5 vezes maior de se manifestar TB doença, constatando forte associação entre TB e Nadir de CD4 abaixo de 200 células/mL²⁰.

Observou-se forte associação entre TB e o valor da contagem de linfócitos CD4 abaixo de 200 células/mL com OR de 3,488 (IC95% 2,01 a 604; p < 0,000) e com tabagismo (p < 0,043). Foi observada tendência de maior frequência no sexo masculino, OR de 1,54 (IC 95% 0,93-2,54; p < 0,053).

Sabe-se que a realização de PPD ainda é bem inferior à demanda real deste exame no Brasil. Um dos motivos alegados pelos pacientes é a dificuldade logística de disponibilidade do PPD próximo à moradia ou do trabalho. É muito importante facilitar o acesso do PPD para estes pacientes e também estimular o tratamento para a infecção latente com isoniazida, uma vez que já foi demonstrada a eficácia desta conduta em nosso meio. Golub e col.²¹ mostraram redução de 75% no risco de desenvolver TB em pacientes coinfectados HIV/TB no Rio de Janeiro quando estes foram tratados com isoniazida e *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART).

No presente estudo foi indicada profilaxia para TB em 48 pacientes (6,7%) com base no resultado do PPD e apenas três dos pacientes que fizeram profilaxia com isoniazida desenvolveram TB doença.

Em estudo de coorte de 1080 pacientes coinfectados com TB e HIV no Rio de Janeiro em 2008, Golub e col.²² mostraram que 8,9% tiveram recorrência da TB, fato que foi associado à má adesão ao tratamento da infecção inicial pela TB.

Em relação ao tabagismo, foi encontrada uma prevalência de 32,7% neste estudo. Esta associação entre o tabagismo e o HIV é observada em outros estudos mostrando prevalências de tabagismo em pacientes HIV+ variando de 31% a 88%²³.

A TB é reconhecidamente uma doença cujo controle depende de intervenções sociais, econômicas e ambientais²⁴. No Brasil, em 2008, 17,2% da população de 15 anos ou mais de idade eram tabagistas²⁵. Já a prevalência de tabagismo entre os pacientes com TB é bem superior, estimada em 52%²⁶. O tabagismo pode estar associado à maior taxa de recidiva de TB e também no maior tempo de conversão da baciloscopia²⁶. Neste sentido, o controle do tabagismo é de suma importância para prevenção da TB, pois a inalação da fumaça do tabaco é um fator de risco para esta doença²⁷. Foi estimado que mais de 20% da incidência de TB podem ser atribuída ao tabagismo ativo²⁴. A inalação da fumaça pode alterar os mecanismos de defesa do aparelho respiratório, reduzindo, assim, a concentração de oxigênio sanguíneo, colaborando, portanto, para a gravidade das lesões necrotizantes e tornando mais lenta a cicatrização, o que pode gerar sequelas pulmonares mais extensas²⁸. No presente estudo, entre os pacientes que tiveram diagnóstico de TB, 34 pacientes eram tabagistas.

Interações farmacológicas e tolerabilidade são pontos importan-

tes a serem consideradas do tratamento do paciente coinfectado por HIV/TB. Nesses pacientes ainda é recomendado o efavirenz para fazer parte da TARV, quando se faz necessário o uso da rifampicina. No entanto, alguns estudos demonstram que os dados são conflitantes sobre o efeito da coadministração de efavirenz e rifampicina²⁹.

Dois óbitos foram registrados em decorrência da TB no presente estudo, já no Brasil, o número de óbitos notificado em 2010 foi de aproximadamente 4.000 mil⁵. É importante ressaltar que o número de óbitos que ocorrem em decorrência da TB está provavelmente subestimado, já que muitos pacientes procuram serviço médico tardiamente, evoluindo ao óbito antes mesmo de serem diagnosticados.

CONCLUSÃO

É elevada a prevalência de TB entre pacientes HIV positivos, com nítida associação com valor da contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 200 células/mL.

Não foram observadas associações com escolaridade, idade, forma de transmissão ou carga viral do HIV. Dois óbitos foram registrados em decorrência da TB. O teste de regressão logística confirmou somente a associação de TB com Nadir de CD4 abaixo de 200 células/mL.

REFERÊNCIAS

1. Nunn AS, Fonseca EM, Bastos FI, et al. AIDS treatment in Brazil: impacts and challenges. *Health Affairs*. 2009;28(4):1103-13.
2. Muniz JN, Ruffino-Netto A, Villa TCS, et al. Epidemiological aspects of human immunodeficiency virus/tuberculosis co-infection in Ribeirão Preto, Brazil from 1998 to 2003. *J Bras Pneumol*. 2006;32(6):529-34.
3. UNAIDS. World AIDS Day Report, 2011. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Situação da Tuberculose no Brasil. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/apres_padrao_pnct_2011.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.
5. Brasil. Secretaria de vigilância em saúde. Ministério da saúde. Boletim Epidemiológico – Especial Tuberculose, 2012. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/bolepi_v43_especial_tb_correto.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.
6. Silveira JM, Sassi RAM, Oliveira Netto IC, et al. Prevalência e fatores associados à tuberculose em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana em centro de referência para tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida na região sul do Rio Grande do Sul. *J Bras Pneumol*. 2006;32(1):48-55.
7. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis*. 2010;50(Suppl 3):S201-7.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico, AIDS & DST, 2010. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/45974/vers_o_final_15923.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.
9. Santos Junior JDO, Pereira BB. Estudo dinâmico da mortalidade por tuberculose no Estado de São Paulo, Brasil: uma abordagem bayesiana. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(7):1415-22.
10. Malta M, Todd CS, Stibich MA, et al. Patient-provider communi-

- cation and reproductive health among HIV-positive women in Rio de Janeiro, Brazil. *Patient Educ Couns*. 2010;81(3):476-82.
11. Daftary A. HIV and tuberculosis: the construction and management of double stigma. *Soc Sci Med*. 2012;74(10):1512-9.
 12. Lawn SD, Kranzer K, Wood R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings. *Clin Chest Med*. 2009;30(4):685-99.
 13. Ribeiro SA, Amado VM, Camalier AA, et al. Estudo caso-controle de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. *J Pneumol*. 2000;26(6):291-6.
 14. Paixão LMM, Gontijo ED. Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono. Belo Horizonte (MG). *Rev Saúde Pública*. 2007;41(2):205-13.
 15. Jamal LF, Moherdau F. Tuberculosis and HIV infection in Brazil: magnitude of the problem and strategies for control. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(Suppl 1):104-10.
 16. Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. *Lancet*. 2007;370(9604):2030-43.
 17. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em: 24 jun 2012.
 18. Zumla A, Malon P, Henderson J, et al. Impact of HIV infections on tuberculosis. *Postgrad Med J*. 2000;76(895):259-68.
 19. Lopes AJ, Capone D, Mogami R, et al. Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e de imagem. *Pulmão RJ*. 2006;15(4):253-61.
 20. Miranda A, Morgan M, Jamal L, et al. Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis: the Brazilian experience. 1995-2001. *PLoS One*. 2007;2(9):e826.
 21. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*. 2007;21(11):1441-8.
 22. Golub JE, Durovni B, King BS, et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*. 2008;22(18):2527-33.
 23. Wewers MD, Diaz PT, Wewers ME, et al. Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1543-9.
 24. Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(5):481-91.
 25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Ago/22/vigitel_2011_final_0812.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.
 26. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes para Tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-1048.
 27. World Health Organization. A WHO/The Union Monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/resources/publications/tb_tobac_monograph.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.
 28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.
 29. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection. *JAMA*. 2010;304(3):321-33.

Análise dos aspectos epidemiológicos dos candidatos à doação de órgãos no Estado do Pará*

Analysis of the epidemiological aspects of candidates for organ donation in the state of Pará

Margarida Perpetuo da Silva Conceição¹, Antônio Jorge Barbosa de Oliveira², Roberto Waldesmand Farias Pontes², Nathalya Botelho Brito³

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

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A fila para transplante de alguns órgãos é quase seis vezes maior que o número de implantes realizados, sendo uma realidade alarmante e progressiva, com isso objetivou-se analisar aspectos epidemiológicos dos candidatos à doação de órgãos no estado do Pará.

MÉTODO: Estudo transversal, com todo potencial doador no Pará, de acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes. Baseados no dendrograma foram escolhidos São Paulo e Acre como extremos opostos de desempenho para comparação.

RESULTADOS: Foi observado que o número de potenciais doadores, em pmp/ano, no Pará foi 15,4, no Acre 15 e em São Paulo 60,5. Dentre as causas de não concretização, a não aceitação familiar no Pará representou 56% do total, no Acre 43% e em São Paulo 39%. Setenta e seis por cento dos doadores paraenses eram do sexo masculino, 42,3% tinham idade entre 18 e 40 anos e 57,7% vítimas de traumatismo cranioencefálico sendo o perfil dos candidatos paraenses.

CONCLUSÃO: O desempenho em São Paulo foi muito superior aos outros em todos os aspectos, sendo que o principal motivo para não concretização da doação em todos os estados foi negação familiar.

Descritores: Doação dirigida de tecido, Epidemiologia, Seleção do doador, Sítio doador de transplante, Transplante, Transplante de órgãos.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The queue for some organs transplant is almost six times greater than the number of implants performed, being an alarming and progressive situation; therefore, this study aimed to analyze epidemiological aspects of candidates for organ donation in the state of Pará.

METHOD: A cross-sectional study was performed, with all potential donors in Pará, according to the Brazilian Registry of Transplants. Based on the dendrogram, the states of Sao Paulo and Acre were chosen as opposite extremes of performance for comparison.

RESULTS: We found that the number of potential donors, pmp/year, was of 15.4 in the state of Pará, 15 in the state of Acre and 60.5 in São Paulo. Among the causes for no achievement, no acceptance by the family was of 56% of the total in Pará, 43% in Acre and 39% in São Paulo. Seventy six per cent of donors from Pará were male, 42.3% were between 18 and 40 years of age and 57.7% were victims of traumatic brain injury, this being the profile of the candidates from Pará.

CONCLUSION: The performance in São Paulo was far superior to the others in all aspects, with the family denial being the main reason for not accomplishing the donation in all states.

Keywords: Directed tissue donation, Donor selection, Epidemiology, Organ transplantation, Transplantation, Transplant donor site.

INTRODUÇÃO

A lista de espera para realização de um transplante renal no ano de 2011, no Brasil, foi quase seis vezes maior do que o número de transplantes realizados deste órgão no mesmo ano^{1,2}. Nas últimas duas décadas, o número de pacientes nas filas para transplante nos Estados Unidos da América passou de 8.400 para cerca de 90.000. Trata-se de uma alarmante realidade, a despeito dos esforços e do progressivo aumento do número de transplantes por ano em todo o mundo³.

Na atualidade, os transplantes de órgãos e tecidos são uma alternativa terapêutica segura e eficaz no tratamento de diversas doenças em fase terminal, determinando melhoria na qualidade e na perspectiva de vida. Esta situação é possível devido ao avanço de técnicas cirúrgicas e ao desenvolvimento de fármacos imunossuppressores, fazendo com que o transplante deixasse de ser um tratamento experimental⁴.

1. Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário do Estado do Pará; Residência e Mestrado em Neurocirurgia pela Universidade Estadual de Campinas. Belém, PA, Brasil.

2. Graduando (6º Ano) do Curso de Medicina da Universidade do Estado do Pará. Belém, PA, Brasil.

3. Graduando (5º Ano) do Curso de Medicina da Universidade do Estado do Pará. Belém, PA, Brasil.

Apresentado em 10 de setembro de 2012.

Aceito para publicação em 02 de abril de 2013.

Endereço para correspondência:

Dra. Margarida Perpetuo da Silva Conceição
Rod. Augusto Montenegro, 244 Castanheira
66645-001 Belém, PA.

Fone: (91) 8184-8619

E-mail: margarida.neurocir@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Mesmo com todo este avanço, o número de transplantes realizados no Brasil vinha crescendo em ritmo lento, porém, nos últimos anos, em especial desde 2007, houve crescimento expressivo e contínuo da quantidade de órgãos transplantados, com alguns estados das regiões sul e sudeste, próximos de alcançar metas nacionais, seguindo o preconizado pela Organização Mundial de Saúde⁵. Este, porém, ainda é um número longe do ideal, levando em consideração o tamanho das listas de espera no país e as enormes disparidades regionais. Para entender os problemas relacionados com a dinâmica do processo, é importante estar familiarizado com todos os aspectos envolvidos no binômio doador-receptor².

Existem os doadores vivos e os doadores cadáveres, pois alguns transplantes podem ser realizados a partir da doação de uma pessoa com vida, como por exemplo, o transplante de rim⁶. Outros são sabidamente inviáveis, a exemplo do transplante de coração. Porém, independente de sua viabilidade, é bem estabelecido que doar um órgão em vida implica algum grau de impacto na vida de um indivíduo, seja de cunho biológico ou psicológico. Pensando desta forma é possível inferir a importância que o doador cadáver assume no processo de doação de órgãos⁷.

Não existem indicadores oficiais gerais de algumas variáveis relevantes relacionadas com transplantes no Brasil de forma comparativa, entre grandes regiões polarizantes, em especial quando se fala em eficácia das centrais locais e proporcionalidade em relação ao número de doadores e transplantes. São muitas pessoas, esperando muito tempo, pelos transplantes de órgãos no Brasil⁸.

Mesmo sem estudos específicos, vários autores afirmam que a região norte apresenta resultados insuficientes em relação ao quadro nacional. São sete estados que concentram 40% do território brasileiro, 8,1% da população, e têm um taxa ínfima de doação (1 pmp). Somente Pará e Acre utilizam doadores falecidos para transplantes no próprio estado e apresentam apenas três equipes de transplante renal, sem nenhuma outra de qualquer outro órgão sólido, demonstrando a necessidade urgente de se desenvolver projetos de incentivo à doação e ao transplante nesta região, como uma estratégia, até, humanitária. Neste âmbito, deve-se incentivar sempre o desenvolvimento de pesquisa, ensino e extensão sobre o tema a fim de gerar e expandir conhecimento na busca de melhor serviço a ser oferecido^{5,9,10}.

Não há estudos na literatura contendo dados referentes especificamente ao estado do Pará, a cerca da efetividade das entidades responsáveis por este processo, como as comissões intra-hospitalares e a central de transplantes estadual. Tendo em vista todas as dificuldades enfrentadas no processo, desde o diagnóstico de morte encefálica (ME) até o momento da doação do órgão propriamente dito, e a tendência de regionalização das informações para otimizar a resolução dos problemas localmente, a pesquisa se propõe a determinar o perfil dos pacientes candidatos à doação de órgãos neste estado.

Diante do exposto se fez necessária uma pesquisa para fazer uma análise dos principais aspectos epidemiológicos dos candidatos à doação de órgãos no estado do Pará, comparando com o melhor e o pior estado em relação ao desempenho geral no processo de doação de órgãos.

MÉTODO

O estudo foi caracterizado como observacional, transversal, descritivo e comparativo. A população estudada constituiu-se de todo o indivíduo identificado como potencial doador de órgãos ou tecidos no estado do Pará, e em outros dois estados do território brasileiro no ano de 2011. Foram escolhidos o melhor e o pior estado no que se refere à identificação de potenciais doadores, conversão em doadores efetivos e em doadores com órgãos transplantados. Posteriormente os três estados foram comparados entre si no que diz respeito a diversas variáveis.

Potencial doador é todo paciente no qual há suspeita do diagnóstico de ME e foi iniciado o protocolo para sua confirmação, segundo critérios definidos pelo Conselho Federal de Medicina através da resolução CFM 1480/97.

Doador elegível é todo potencial doador com protocolo de ME completo e avaliação complementar para processo de doação de órgãos completa.

Doador efetivo é todo doador elegível que iniciou a cirurgia para retirada de seus órgãos.

Doador com órgãos transplantados é todo paciente que teve os seus órgãos implantados em um receptor.

Todas estas definições estão de acordo com o fluxograma publicado no Registro Brasileiro de Transplantes (RBT)⁵.

Foram incluídos todos os pacientes que se enquadraram na definição de potencial doador nos estados a serem estudados no período de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2011, que tiveram os seus dados enviados ao RBT de acordo com cronograma publicado⁵.

Foram excluídos os pacientes que não se enquadraram na definição de potencial doador, bem como os pacientes cujos dados não foram enviados ao RBT.

Os dados foram coletados utilizando o banco de dados do RBT, disponível no portal <http://www.abto.org.br>.

Quanto aos dados obtidos no RBT, foram coletadas variáveis referentes ao processo de doação de órgãos e tecidos (número de potenciais doadores, doadores efetivos, doadores com órgãos transplantados), variáveis referentes a não concretização do transplante [não aceitação familiar (NAF), contra-indicação médica (CIM), parada cardiorrespiratória (PCR), morte encefálica não confirmada (MENC), infraestrutura inadequada (IEI) ou outros], e variáveis referentes ao perfil dos doadores [sexo (masculino ou feminino), causa de óbito (traumatismo cranioencefálico, acidente vascular encefálico, outras) e faixa etária (0-5, 6-11, 12-17, 18-40, 41-60, > 60, em anos)].

Identificação dos estados de pior e melhor desempenho quanto ao transplante de órgãos, para identificação dos estados de melhor e pior desempenho no âmbito nacional, foi utilizada a análise de agrupamentos. Foi submetida a esta análise todos os estados brasileiros, excetuando-se aqueles que não possuem registro regularizado com o RBT (Amapá, Roraima e Tocantins). As variáveis utilizadas foram: número de potenciais doadores, doadores efetivos, doadores com órgãos transplantados. A similaridade foi medida a partir da distância euclidiana. Para a formação dos agrupamentos, foi utilizado o procedimento hierárquico aglomerativo pelo método de ligação completa. Para sua representação gráfica, foi utilizado o dendrograma. No final do processo foram escolhidos um representante do grupo apontado com melhor desempenho,

e um representando do grupo apontado com pior desempenho, para serem comparados com o estado do Pará.

Foram utilizados os programas Microsoft Word 2007 e Microsoft Excel 2007 para armazenamento e confecção de dados e tabelas, e BIOPSTAT 5.0, para análise estatística, pelo teste Qui-quadrado, com $\alpha \leq 0,05$.

Este estudo seguiu todos os preceitos da Declaração de Helsinki e do Código de Nuremberg, respeitando as normas de pesquisa envolvendo seres humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – Campus II, da Universidade do Estado do Pará, processo nº 75/2011.

RESULTADOS

A análise de conglomerados com base na distância euclidiana, com padronização de dados, resultou no dendrograma, o qual descreve a atividade de captação/efetivação de órgãos para transplante no Brasil, no ano 2011, sendo formada por três principais agrupamentos (Figura 1):

- a) Destaque totalmente diferenciado para o estado de SP, que é o mais capaz/efetivo do Brasil no tocante a captação/efetivação de órgãos para transplante;
- b) Há um agrupamento que é caracterizado pelos mais baixos desempenhos, o qual é formado por sete unidades: AC, GO, MS, PA, BA, PE e RJ;

c) Na zona intermediária encontram-se oito unidades: AL, MA, AM, RO, MT, SE, PB e PI;

d) Há um agrupamento formado por oito unidades que estão mais próximos do líder SP, eles são: CE, RS, RN, DF, ES, MG, PR e SC.

Considerando os dados expostos, foram escolhidos para posterior análise comparativa com o estado do Pará, os estados de São Paulo, sendo este uma observação atípica, com o melhor desempenho, e o estado do Acre, constituinte do grupo de pior desempenho (Tabelas 1, 2, 3, 4 e 5).

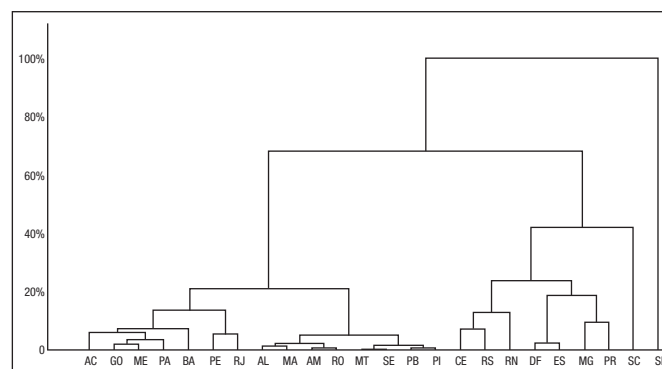


Figura 1 – Dendrograma dos dados globais da atividade de captação/efetivação de órgãos para transplante por estado brasileiro no ano 2011².

Tabela 1 – Desfecho do destino do potencial doador nas unidades do Pará, Acre e São Paulo, 2011².

Desfecho/Estado	Pará	Pmp/ano	Acre	Pmp/ano	São Paulo	Pmp/ano
Potencial doador	117	15,4	11	15	2595	60,5
Doadores efetivos	26	3,4	4	5,4	793	19,2
DCOT	26	3,4	4	5,4	793	19,2

DCOT = doador com órgãos transplantados.

Tabela 2 – Causas de não concretização do transplante nas unidades do Pará, Acre e São Paulo, 2011².

Motivo/Estado	Pará	%	Acre	%	São Paulo	%
NAF	51	56	3	43	674	39
CIM	20	22	1	14	80	5
PCR	15	17	0	0	374	23
MENC	2	2	3	43	0	0
IEI	0	0	0	0	0	0
Outros	3	3	0	0	574	33
Total	91	100	7	100	1702	100

NAF = não aceitação familiar; CIM = contraindicação médica; PCR = parada cardiorrespiratória; MENC = morte encefálica não confirmada; IEI = infraestrutura inadequada.

Tabela 3 – Perfil dos doadores quanto ao sexo nas unidades: Pará, Acre e São Paulo, 2011².

Sexo/Estado	Pará	%	Acre	%	São Paulo	%
Masculino	20	76,9	2	50,0	490	58,0
Feminino	6	23,1	2	50,0	355	42,0
Total	26	100	4	100	845	100
p-valor	0,0108*		n/a		< 0,0001*	

*Teste Qui-quadrado.

Tabela 4 – Perfil dos doadores quanto à causa de óbito nas unidades: Pará, Acre e São Paulo, 2011².

Causa de Óbito/Estado	PA	%	AC	%	SP	%
TCE	15	57,7	2	50,0	311	36,8
AVE	10	38,5	1	25,0	435	51,5
Outros	1	3,8	1	25,0	99	11,7
Total	26	100	4	100	845	100
p-valor	0,0030*		n/a		<0,0001*	

TCE = traumatismo craniocéfálico, AVE = acidente vascular encefálico.

*Teste Qui-quadrado.

Tabela 5 – Perfil dos doadores quanto à faixa etária nas unidades: Pará, Acre e São Paulo, 2011².

Faixa Etária/Estado	Pará	%	Acre	%	São Paulo	%
0 a 5	0	0,0	0	0,0	16	1,9
6 a 11	1	3,8	0	0,0	18	2,1
12 a 17	4	15,4	1	25,0	46	5,4
18 a 40	11	42,3	3	75,0	279	33,0
41 a 60	10	38,5	0	0,0	346	40,9
+60	0	0,0	0	0,0	140	16,6
Total	26	100	4	100	845	100
p-valor	0,0140*		n/a		< 0,0001*	

*Teste Qui-quadrado.

DISCUSSÃO

Este estudo sobre o perfil epidemiológico dos pacientes candidatos a transplante de órgãos é, segundo revisão bibliográfica, o único realizado até então tendo como foco o estado do Pará. Após isolamento dos dois estados a serem estudados em conjunto com o Pará, foram encontradas certas dificuldades para proceder com as comparações. É válido ressaltar a magnitude das diferenças entre os números absolutos a serem comparados, tendo em vista o estágio avançado do estado de São Paulo no que se refere ao processo de doação de órgãos, em comparação com o processo mais incipiente nos estados do Pará, e principalmente do Acre. Ainda assim, é possível a formulação de diversas hipóteses a partir dos dados encontrados neste estudo, podendo ser utilizado como uma importante ferramenta no manejo de estratégias que visem à melhoria das atividades transplantadoras no estado.

Inicialmente, avaliando a proporção de potenciais doadores por milhão de habitantes, é possível observar uma disparidade muito grande entre São Paulo em comparação ao Pará e ao Acre. As grandes disparidades regionais dentro de um país observada nesse estudo não é novidade, sendo bem documentada no Brasil^{11,12}, bem como em diversos países do mundo, como EUA, França, Reino Unido e Austrália¹³⁻¹⁷.

O número real de potenciais doadores é muito maior que o número de notificações realizadas. A notificação compulsória é falha, sendo por muitas vezes a detecção do doador resultado da busca ativa das Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) e das Comissões Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT), e não por conscientização sobre a necessidade de notificação por parte do médico¹⁸. Ainda assim, a gestão referente ao processo de transplante de órgãos é feito apenas por uma entidade estadual (CNCDO), em contato com os hospitais que possuem CIHDOTT. A portaria ministerial nº 1.752 de 23 de setembro de 2005 estabeleceu que todos os hospitais com mais de 80 leitos devem

dispor de CIHDOTT direcionados à detecção proativa de potenciais doadores, tendo 90 dias para se adequarem a essa determinação¹⁹. Essa não parece ser a realidade do Pará, onde até julho de 2006 existiam apenas quatro CIHDOTT em comparação com 215 no estado de São Paulo²⁰. Foi observado nesse estudo (Tabela 1) que o Pará obteve 15,4 potenciais doadores por milhão de habitantes no ano de 2011 (pmp/ano), em comparação com 60,5 pmp/ano de São Paulo. São Paulo possui um modelo diferenciado em relação ao restante do país, onde foram criadas as Organizações de Procura de Órgãos (OPO). As OPO são entidades criadas com o objetivo de regionalizar a captação de órgãos em estados com população elevada ou com território geográfico extenso¹². Cada OPO é responsável por uma região geográfica do estado. As OPO agem descentralizando as funções da CNCDO do estado de São Paulo de forma regional, criando um intermediário entre as CIHDOTT e a CNCDO, otimizando desta forma o processo de comunicação entre as entidades responsáveis pela gestão e execução do processo de doação de órgãos²¹. Entretanto, a logística está longe de ser o único fator determinante desta diferença regional, sendo apontada a densidade populacional regional, o produto interno bruto e o número de médicos com treinamento em transplante problemas de abordagem muito mais complexa¹².

Em seguida observa-se que, no processo de conversão do Potencial doador para Doador efetivo, uma parcela importante de potenciais doadores é perdida. Tal fato encontra-se presente nos três estados avaliados. Apesar desta diminuição, o estado de São Paulo apresenta um número de doadores efetivos por milhão de habitantes (19,2 pmp/ano) significativamente maior que os estados do Pará e Acre (3,4 pmp/ano; 5,4 pmp/ano), encontrando-se em níveis semelhantes à maioria dos países europeus e aos Estados Unidos¹⁰.

A perda de potenciais doadores ao longo do processo é de origem multifatorial, a se citar a falta de conhecimento dos aspectos referentes a ME por parte dos médicos, falta de leitos em unidades de terapia intensiva, laboratórios sem condições de realizar as sorologias

necessárias, falta de equipamentos para o diagnóstico de ME, impossibilidade de transporte do potencial doador e despreparo da família frente à morte^{4,22}.

Um fator frequentemente ignorado, pois não aparece nas estatísticas como uma causa efetiva de não doação de órgãos, porém de grande importância, é o desconhecimento dos médicos no que se refere aos critérios diagnósticos de ME e ao processo de notificação do potencial doador. Em um estudo realizado por Schein e col.²³, foi avaliado o conhecimento dos intensivistas da capital do Rio grande do sul acerca do tema ME. É esperado que os médicos possuíssem o mais alto nível de conhecimento acerca do tema ME e doação de órgãos²⁴, sendo essa expectativa ainda maior quando se refere aos intensivistas, os quais lidam com essa realidade todos os dias. Ainda assim, 20% dos entrevistados desconheciam a necessidade legal de exame complementar para diagnóstico de ME, 29% desconheciam a hora do óbito legal, e menos da metade consideravam estar completamente preparados para explicar o conceito para família de um paciente. É válido ressaltar que este é um estudo realizado no estado do Rio grande do sul, onde a proporção de doadores efetivos é cerca de quatro vezes maior que no estado do Pará², portanto se espera que a realidade do Pará seja ainda mais desanimadora. Quando o objeto de estudo se torna o estudante de medicina, o desempenho acerca do conhecimento sobre o tema encontra-se ainda mais baixo. Em um estudo realizado entre 347 estudantes de primeiro ao sexto ano da faculdade de medicina da Universidade de São Paulo, 70% admitiram possuir conhecimento regular, ruim ou péssimo sobre o tema transplante de órgãos²⁵. Já em questionário aplicado a 115 estudantes de duas faculdades de medicina de Salvador, BA, apenas 5,2% conheciam os testes clínicos que devem ser realizados no diagnóstico de ME²⁶. Esse fato deve-se, entre outros fatores, a pouca abordagem sobre o tema durante o curso de medicina, sendo pequeno o número de cursos de medicina no território nacional que possuem disciplina específica sobre transplante de órgãos. Existem estudos que mostram os benefícios da implantação de programas educacionais acerca do tema doação e transplante de órgãos²⁷.

Já em relação às causas de não concretização do transplante objetivas, ocupou o primeiro lugar nos três estados: “Não Aceitação Familiar” (NAF). Um estudo bibliométrico realizado analisando diversos estudos da literatura internacional entre os anos de 1990 até 2004 demonstrou a NAF ser um dos principais fatores responsáveis pela escassez de órgãos para transplante (Tabela 2). São apontadas diversas causas relacionadas à recusa familiar, sendo os mais implicados o desejo do falecido manifestado em vida contrário à doação, desconhecimento do desejo do falecido com relação à doação, falta de compreensão do conceito de ME, grau de satisfação da família com o atendimento médico prestado ao potencial doador, medo de mutilação do corpo do falecido, negação da morte, falta de consenso familiar e crenças religiosas²⁸.

“Contraindicação médica” (CIM) ocupou segundo lugar no estado do Pará. Ressalta-se que esta variável corresponde aos critérios absolutos de não possibilidade de doação de órgãos, ou seja, é critério de exclusão do doador. É considerada como causa de 15 a 30% da não efetivação de potenciais doadores⁴. Em estudo realizado no Mato Grosso, em 2010, foi apontada como primeira causa de não efetivação dos potenciais doadores em quatro dos cinco anos estudados²⁹. Entre 10% e 20% dos potenciais doadores apresentam “parada cardiorrespiratória” (PCR) irreversível no decorrer do processo doação-

transplante⁴. Tal ocorrência foi confirmada neste estudo. Esta causa está relacionada diretamente à demora no processo de identificação do potencial doador pela falta de preparo dos profissionais frente a tal situação o que culmina em atrasos e aumento da probabilidade de perda do potencial doador²².

O estado de MENC se faz presente frente à intoxicação exógena por doses aumentadas de medicamentos psicotrópicos, distúrbio metabólico grave e hipotermia, condições que podem cursar com abolição completa, porém reversível dos reflexos do tronco. Essas situações estão previstas no protocolo de ME do CFM. Existem outras condições menos frequentes que também podem mimetizar ME, como a síndrome *Locked-in* e a até a síndrome de Guillain-Barré²². Porém o aumento do número de MENC também pode ser observado em vigência de impossibilidade de realização de exame complementar confirmatório, ou da falta de profissional neurologista ou neurocirurgião disponível. A falta de recursos materiais e humanos é condição esperada em hospitais com problemas de infraestrutura e logística. A MENC foi ocorrência importante no estado do Acre, ocupando o primeiro lugar, em conjunto com NAF. No estado do Pará, o número de MENC configura o penúltimo lugar em causas de não concretização de doações. Entretanto, este dado pode não refletir e real condição do estado, uma vez que é sabida a existência de subnotificação de dados no Brasil²³, principalmente a respeito dos pacientes provenientes dos hospitais do interior do estado, onde os hospitais possuem pouca ou nenhuma participação no programa nacional de transplantes, tendo em vista a carência de CIHDOIT nestas áreas²⁰. Em São Paulo, este dado não teve representatividade. O dado “infraestrutura inadequada” (IEI) não teve nenhuma ocorrência em nenhum dos três estados estudados. Este dado pode e deve ser questionado a respeito da forma como está sendo feita a sua notificação, sendo, possivelmente, contabilizados indiretamente em outras causas, como PCR. É sabido que existem problemas que são diretamente ou indiretamente ligados à infraestrutura deficiente, principalmente quando se levam em consideração as desigualdades regionais²¹.

Em relação ao perfil dos doadores quanto ao sexo (Tabela 3), foi verificado que, nos estados do Pará e São Paulo, foram mais prevalentes os homens, sendo no estado do Acre o número de homens foram iguais ao número de mulheres, porém este dado perde relativamente sua importância quando analisado o número absoluto de doadores nesse estado.

Em relação à causa de morte (Tabela 4), o traumatismo crânio encefálico (TCE) foi a causa mais prevalente nos estados do Pará e Acre, e o acidente vascular encefálico (AVE) foi a causa mais prevalente no estado de São Paulo. Quanto à idade, foi observado que, nos três estados, mais de 70% dos doadores estiveram compreendidos na faixa etária (Tabela 5) entre 18 e 60 anos, valendo ressaltar que 16,6% dos doadores de São Paulo possuíam mais de 60 anos, em contraste com nenhum doador pertencente a essa faixa etária nos outros dois estados.

Todos os dados encontrados corroboram com a literatura. É bem estabelecido que TCE e AVE constituem as duas principais causas de ME^{30,31}. O elevado percentual de TCE pode estar relacionado com a maior prevalência de indivíduos do sexo masculino como doadores efetivos, uma vez que causas externas constituem a segunda causa de morte em homens, perdendo apenas para doenças do aparelho circulatório, das quais o AVE constitui a principal ocorrência³².

O TCE é uma condição mais frequente em adultos jovens, lembrando que quando analisada essa faixa etária da população isoladamente, causas externas compõem a primeira causa de morte³². Esse dado se correlaciona com a faixa etária na qual foram mais frequentes os doadores (18 a 60 anos).

Já no estado de São Paulo, a principal causa de morte dos doadores foi AVE. Essa é uma realidade que se aproxima mais dos países desenvolvidos, onde a população tende ao envelhecimento, época da vida na qual os AVE são mais frequentes³². Essa hipótese é reforçada neste estudo, tendo em vista que São Paulo foi o único estado com indivíduos doadores com idade acima de 60 anos.

CONCLUSÃO

Foi possível perceber que existem diversos problemas relacionados ao processo de transplante de órgãos no estado do Pará, e estes são de origem multifatorial, como aspectos econômicos, sociais e culturais. Espera-se que os problemas destacados neste estudo possam contribuir no desenvolvimento de projetos que tenham como objetivo capacitar profissionais para a captação de órgãos, para a estruturação e organização das centrais, além do desenvolvimento de políticas públicas de incentivo aos transplantes, visando, por fim, o aumento no número de doações.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agência Brasil. Brasil responde por quase 8% dos transplantes no mundo. 2012. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/eqilibrioesaude/1046353-brasil-responde-por-quase-8-dos-transplantes-no-mundo.shtml>. Acessado em 13 abril de 2012.
2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplante. Ano XVII, São Paulo, 2011;(4).
3. Mayes G. Organ donation and recovery improvement act of 2004 – emphasizes increasing donation rather than change. *Transplantation*. 2004;5(1):1-3.
4. Pereira WA, Fernandes RC, Soler WV. Diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos da associação brasileira de transplante de órgãos. São Paulo: 2009:19-28.
5. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplante. Ano XVI, São Paulo. 2010;(4):3-4.
6. Machado EL, Cherchiglia ML, Acúrcio FA. Perfil e desfecho clínico de pacientes em lista de espera por transplante renal, Belo Horizonte (MG Brasil), 2000-2005. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(3):1981-92.
7. Tavares E. A vida depois da vida: reabilitação psicológica e social na transplantação de órgãos. *Anal Psicol*. 2004;4:765-77.
8. Marinho A, Cardoso SS, Almeida VV. Os transplantes de órgãos nos estados brasileiros. Ipea, dez, 2007. Disponível em: http://www.ipea.gov.br/sites/000/2/publicacoes/tds/td_1317.pdf. Acessado em: 08 maio de 2011.
9. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplante. Ano XV, São Paulo, 2009;4:3.
10. Silva OC, Souza FF, Nejo P. Doação de órgãos para transplantes no Brasil: o que está faltando? O que pode ser feito? *Arq Bras Cir Dig*. 2011;24(2):93-4.
11. Marinho A, Cardoso SS, Almeida VV. Disparidade nas filas para transplantes de órgãos nos estados brasileiros. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(4):786-96.
12. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H Jr, et al. O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica. *J Bras Nefrol*. 2011;33(4):472-84.
13. Morris PJ, Monaco AP. Geographic disparities in access to organ transplantation. *Transplantation*. 2003;76(9):1383.
14. Ellison MD, Edeards LB, Edwards EB, et al. Geographic differences in access to transplantation in the United States. *Transplantation*. 2003;76(9):1389-94.
15. Roudot-Thoraval F, Romano P, Spaak F, et al. Geographic disparities in access to organ transplant in France. *Transplantation*. 2003;76(9):1385-8.
16. Rudge CJ, Fuggle SV, Burbidge KM. Geographic disparities in access to organ transplantation in United Kingdom. *Transplantation*. 2003;76(9):1395-8.
17. Chapman J, Russ G. Geographic variance in access to renal transplantation in Australia. *Transplantation*. 2003;76(9):1403-6.
18. Santos ALGA, Silva AAM, Santos RF. Estimativa do número potencial de doadores cadavéricos e da disponibilidade de órgãos e tecidos para transplantes em uma capital do nordeste do Brasil. *J Bras Nefrol*. 2006;28(1):25-30.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1752. 2005. Disponível em: http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/legislacao-sanitaria/estabelecimentos-de-saude/transplantes-implantes/Portaria_1752.pdf. Acesso em: 06 de maio de 2012.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação geral do sistema nacional de transplantes. 2011. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/index_gestor.htm. Acesso em: 06 de maio de 2012.
21. Marinho A, Cardoso SS, Almeida VV. Efetividade, produtividade e capacidade de realização de transplantes de órgãos nos estados brasileiros. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(8):1560-8.
22. Morato EG. Morte encefálica: conceitos essenciais, diagnóstico e atualização. *Rev Med Minas Gerais*. 2009;19(3):227-36.
23. Schein AE, Carvalho PRA, Rocha TS, et al. Avaliação do conhecimento de intensivistas sobre morte encefálica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(2):144-8.
24. Schaeffner ES, Windisch W, Freidel K, et al. Knowledge and attitude regarding organ donation among medical students and physicians. *Transplantation*. 2004;77(11):1714-8.
25. Galvao FH, Caires RA, Azevedo Neto RS, et al. Attitude and opinion of medical students about organ donation and transplantation. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(5):401-6.
26. Bitencourt AGV, Neves FBCS, Durães L, et al. Avaliação do conhecimento de estudantes de medicina sobre morte encefálica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(2):144-50.
27. Garcia CD, Goldani JC, Neumann J, et al. Importância do programa educacional de doação e transplante em escolas médicas. *J Bras Transpl*. 2009;12(1):1049-51.
28. Moraes EL, Massarollo MCKB. Estudo bibliométrico sobre a recusa familiar de doação de órgãos e tecidos para transplantes no período de 1990 a 2004. *J Bras Transpl*. 2006;9(4):625-9.
29. Sena VLS. Doação de órgãos: análise das causas de não efetivação da doação no estado do Mato Grosso. Portal de serviços e informações do estado do mato grosso. 2010. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/107/analise-das-causas-de-nao-efetivacao-da-doacao-no-estado-de-mato-grosso-%5B107-090312-SES-MT%5D.pdf>. Acesso em: 06 de maio de 2012.
30. Widjicks EF. The diagnosis of brain death. *N Eng J Med*. 2001;344(16):1215-21.
31. Roza BA. Efeitos do processo de doação de órgãos e tecidos em familiares: intencionalidade de uma nova doação. Tese (Doutorado em ciências). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. 2005. 193 F.
32. Brasil. Ministério da saúde – Secretaria de vigilância em saúde – Departamento de análise da situação de saúde – Sistema de informações sobre mortalidade. 2010. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/def-tohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 06 de maio de 2012.

Avaliação da qualidade de vida de idosos atendidos em um ambulatório de Geriatria da região nordeste do Brasil*

Quality of life assessment in elderly assisted in a geriatrics ambulatory in the Northeast region of Brazil

Igor Marcelo Castro e Silva¹, Kátia Lima Andrade²

*Recebido da Universidade CEUMA. São Luís, MA.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O envelhecimento humano e suas consequências sempre foram motivos de preocupações, devido à incapacidade funcional associada. Atualmente, o envelhecimento global da população tem aumentado. Surgem, assim, desafios relacionados à qualidade de vida (QV) dos idosos, uma vez que o processo de envelhecimento envolve o impacto do estado de saúde sobre a capacidade do indivíduo viver plenamente. O objetivo deste estudo foi determinar a QV em idosos atendidos em ambulatório de Geriatria.

MÉTODO: Foi realizado estudo transversal avaliando os idosos atendidos no Programa de Apoio Integral ao Aposentado do Governo do Estado do Maranhão, sendo a QV avaliada pelos instrumentos do Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-Old e WHOQOL-Abreviado). A prevalência de sintomas depressivos foi determinada através da Escala Geriátrica de Depressão (EGD). Na análise estatística, foi utilizado o pacote estatístico SPSS, 14.0, com aplicação do coeficiente de correlação de Spearman (ρ) para as variáveis numéricas e testes não paramétricos apropriados, considerando as diferenças significantes se $p < 0,05$.

RESULTADOS: Foram entrevistados 102 idosos com idade variando de 60 a 91 anos com média de $71,5 \pm 6,6$ anos. A

maioria era do sexo feminino (71,6%), casados (64,8%), brancos (62,7%), residentes em casa própria (94,1%) e aposentados (87,3%). QV associou-se de forma significativa com o sexo feminino, ser divorciado e branco. Apresentou correlação negativa com idade avançada e sintomas depressivos.

CONCLUSÃO: QV associou-se de forma positiva com idosas, divorciadas e brancas. Sintomas depressivos e idade avançada associaram-se com piores pontuações.

Descritores: Depressão, Envelhecimento, Idosos, Qualidade de vida.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Human ageing and its consequences have always been grounds for concern, related to the associated functional incapacity. Currently, the global ageing of the population has increased. Therefore, the challenges related to the quality of life of elderly increased, because the ageing process is related to the impact of health conditions on the ability of the individual to live fully. This study intended to determine the quality of life (QOL) of elderly outpatients of a Geriatrics Service.

METHOD: Cross-sectional study was carried out by assessing the elderly attended in the support program for retirees of the Government of the state of Maranhão. Quality of life was assessed with the use of the instruments WHOQOL-old and WHOQOL-bref. The prevalence of depression was determined by the Geriatric Depression Scale (GDS). As statistical analysis, the statistical package SPSS 14 2.0 was used, with application of Spearman's rank correlation coefficient (Rho) for numeric variables, and appropriate non-parametric tests, considering the differences significant if $p < 0.05$.

RESULTS: One hundred and two elderly with ages ranging from 60 to 91 years with a median age of 71.5 ± 6.6 years were evaluated. Most of them were females (71.6%), married (64.8%), white (62.7%), residing at their own house (94.1%) and in retirement (87.3%). QOL was meaningfully associated with female sex, being divorced and being white. It was negatively correlated to advanced age and depression.

CONCLUSION: QOL obtained better scores for female, divorced and white persons. Depression and advanced age were correlated to the worst scores.

Keywords: Ageing, Depression, Elderly, Quality of life.

1. Médico Residente em Oncologia Clínica do Hospital Aristides Maltez (HAM). Salvador, BA, Brasil.

2. Docente do Curso de Medicina da Universidade CEUMA e Universidade Federal do Maranhão (UFMA); Geriatra Titulada pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). São Luís, MA, Brasil.

Apresentado em 28 de novembro de 2012.

Aceito para publicação em 03 de abril de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dr. Igor Marcelo Castro e Silva

Hospital Aristides Maltez - Setor de Oncologia Clínica

Av. Dom João VI, 332 - Brotas

40285-001 Salvador, BA.

E-mail: igormarcelo23@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo natural e inevitável. A velhice é uma fase que faz parte do ciclo biológico e natural da vida. Trata-se, também, de uma construção social e histórica devido às variadas formas pela qual o processo de envelhecimento é entendido e vivido em diferentes comunidades¹.

Para Lourenço e col.² e Caldas³, o envelhecimento constitui-se em um processo heterogêneo, sob a influência de aspectos socio-culturais, políticos e econômicos, em interação dinâmica e permanente com a dimensão biológica e subjetiva dos indivíduos, um desafio da atualidade, afetando países desenvolvidos ou não. Portanto, envelhecer é algo que faz parte da história da humanidade. Pessini⁴ relata que o século XX traz como conquista, neste campo, o aumento da longevidade.

Em 1998, ocorreu um crescimento mundial de, aproximadamente, 8 milhões de pessoas idosas ao ano, perfazendo um total de 579 milhões de pessoas. As projeções indicam que, em 2050, o grupo etário idoso será de 1.900 milhões de pessoas, montante este, equivalente à população infantil de zero a 14 anos de idade⁵.

Neste âmbito, o processo de envelhecer deixou de ser um fenômeno exclusivo dos países desenvolvidos e tornou-se comum aos países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil¹.

O envelhecimento da população brasileira associa-se à diminuição da fecundidade e ao aumento da expectativa de vida, durante as últimas décadas, em todas as regiões do país. Paralelamente, houve um decréscimo da mortalidade infantil e um acréscimo da esperança de vida ao nascer⁶. Papanicolaou⁷ relata que o quadro de crescimento da população idosa é acompanhado de indisponibilidade de recursos para uma adequada qualidade de vida (QV) deste segmento etário.

“O Plano de Ação Internacional de Madri” refere que é necessária uma atenção abrangente durante o processo de envelhecimento. Prioriza aos idosos o acesso primário aos cuidados com saúde, além de cuidados regulares e contínuos necessários para prevenir ou retardar o início de doenças crônicas e, frequentemente, incapacitantes. Visa, também, permitir que sejam vitais às suas famílias, sociedades e economia⁸.

Os idosos bem sucedidos são vistos, pela sociedade, como aqueles que conseguem empregar estratégias de compensação frente ao declínio associado à idade, em decorrência de aperfeiçoar o seu potencial de desenvolvimento⁹. Nesta concepção, surgem os estudos sobre a QV do idoso.

O conceito de “qualidade de vida” refere-se a um movimento intrínseco às ciências humanas e biológicas, no sentido de valorizar parâmetros amplos, não somente o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida¹⁰.

QV pelo Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL Group)¹¹ é “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura, no sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”.

Em consonância com o WHOQOL Group, Paschoal⁶ define, especificamente, em relação ao grupo de idosos, que a QV inclui os domínios físico, psicológico e social relacionados à saú-

de, não tendo, apenas, a situação saúde, propriamente dita, mas também, a imagética do idoso sobre os aspectos não relacionados à saúde.

O presente estudo teve por objetivo determinar a QV e fatores associados em idosos atendidos em ambulatório de geriatria da região Nordeste do Brasil.

MÉTODO

Realizou-se estudo transversal avaliando idosos atendidos no setor de Geriatria do Programa de Apoio Integral ao Aposentado do Governo de Estado do Maranhão (PAI). Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi aplicado questionário com investigação de aspectos sociodemográficos; a Escala de Depressão Geriátrica (EDG) com 15 itens, considerando-se a pontuação maior que cinco como suspeitas de sintomas depressivos¹²; o WHOQOL-Old, instrumento validado para pesquisa clínica com idosos, permitindo a avaliação do impacto de ações de atendimento biopsicossocial na QV dessa população. Para a devida avaliação da QV em idosos, foi utilizado, em conjunto, o instrumento WHOQOL-Abreviado, conforme Manual do instrumento validado no Brasil^{13,14}.

A coleta de dados foi realizada pelo pesquisador de forma individual, entre os meses de janeiro a abril de 2009, em espaço reservado no PAI. Foram excluídos os idosos com incapacidade de responder à entrevista e os que discordaram em participar.

Os dados coletados, através do WHOQOL-Abreviado e WHOQOL-Old, foram submetidos a tratamento estatístico utilizando o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 14.0. A análise descritiva sumarizou as variáveis em percentagens, frequências e medidas de tendência central e de dispersão. Foram aplicados testes não paramétricos apropriados. No estudo de correlação entre as variáveis numéricas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman (ρ) com nível de significância de $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Maranhão (UNICEUMA), parecer 00963/2008.

RESULTADOS

Foram entrevistados 102 idosos com idade variando de 60 a 91 anos com média de $71,5 \pm 6,6$ anos. A maioria era do sexo feminino (71,6%), casados (64,8%), brancos (62,7%), residentes em casa própria (94,1%) e aposentados (87,3%). Dos participantes, 41 (40,2%) procuraram o ambulatório com queixas de doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo, conforme apresentado na tabela 1. A prevalência de sintomas depressivos foi de 50%.

Os valores obtidos no WHOQOL-Abreviado e WHOQOL-Old estão apresentados na tabela 2.

Observou-se pontuação significativamente maior no WHOQOL-Abreviado e WHOQOL-Old para o sexo feminino, divorciado e branco (Tabela 3).

Foram encontradas correlações negativas entre idade avançada e sintomas depressivos com os domínios do WHOQOL-Abreviado e WHOQOL-Old (Tabela 4).

Tabela 1 - Características clínico-demográficas dos pacientes (n = 102).

Características	n	%
Idade		
Idoso jovem	44	43,1
Meio idoso	46	45,1
Idoso velho	12	11,8
Total	102	100%
Sexo		
Masculino	29	28,4
Feminino	73	71,6
Total	102	100%
Raça		
Branca	64	62,7
Mulata	22	21,6
Negra	16	15,7
Total	102	100%
Estado Civil		
Solteiro	10	9,8
Casado	66	64,8
Divorciado	3	2,9
Viúvo	23	22,5
Total	102	100%
Naturalidade		
São Luís	56	54,9
Outro município do estado	44	43,1
Outro estado	1	1,0
Outro país	1	1,0
Total	102	100%
Escolaridade		
Ensino fundamental	16	15,7
Ensino médio	63	61,8
Ensino superior	22	21,6
Ignorado	1	0,9
Total	102	100%
Ocupação		
Doméstica, trabalhador braçal	2	2,0
Estudante, trabalhador em serviço não especializado	4	3,9
Formação técnica ou especializada	2	2,0
Formação superior	4	3,9
Aposentado	89	87,3
Ignorado	1	1,0
Total	102	100%
Moradia		
Própria	96	94,1
Alugada	1	1,0
Famíliares	4	3,9
Outros	1	1,0
Total	102	100%
Diagnóstico principal		
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	15	14,7
Transtornos mentais e comportamentais	2	2,0
Doenças do sistema nervoso	1	1,0
Doenças do aparelho circulatório	35	34,3
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	41	40,2
Causas externas: quedas	8	7,8
Total	102	100%

Tabela 2 – Distribuição das variáveis quantitativas estudadas (n = 102).

Variáveis	Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo
Idade	71,5	6,7	60	91
EDG	6,0	3,9	0	13
WHOQOL- Abreviado				
Físico	55,5	12,5	28,6	82,1
Psicológico	58,3	11,7	33,3	79,1
Social	47,6	15,9	16,6	75,0
Ambiental	53,4	11,1	25,0	75,0
WHOQOL- OLD				
Habilidades Sensoriais	12,9	2,5	8	18
Autonomia	12,6	2,4	7	17
Atividades passadas, presentes e futuras	13,1	2,0	9	16
Participação social	12,7	2,4	8	16
Morte e morrer	12,3	2,9	8	20
Intimidade	12,7	2,5	8	16
Escore total	76,5	12,7	53	103

EDG = Escala de Depressão Geriátrica; WHOQOL-Abreviado = Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde - Versão Abreviada; WHOQOL-Old = Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde - Módulo Idoso.

DISCUSSÃO

No presente estudo a maioria dos idosos era do sexo feminino (71,6%), concordante com tendência nacional, em que se verifica predomínio de mulheres em relação aos homens na população idosa, fato descrito em diversos outros estudos^{15,16}. O acompanhamento médico mais precoce, atenção à prevenção de doenças, hábitos de vida mais saudáveis são algumas das inúmeras hipóteses que justificam a longevidade das mulheres, levando, por conseguinte, ao processo de “feminização da velhice”^{15,17}.

Em relação à idade e escolaridade, ocorreu maior proporção de idosos entre 70 e 79 anos (45,1%), os meio idosos, segundo a classificação de Veras¹⁸ e com nível de escolaridade mediano (ensino médio completo, 61,8%). Ressalta-se que o percentual de escolaridade de nível superior foi expressivo (21,6%), quando comparado com outros estudos. Esses resultados são consonantes com os achados da literatura nacional, uma vez que a maioria dos idosos brasileiros apresenta baixo nível de escolaridade^{16,19}.

Uma das possibilidades do melhor desempenho educacional está no fato da amostra estudada ser composta, em sua totalidade, por aposentados do serviço público estadual (87,3%), em que o nível de escolaridade é exigência para a realização das funções laborais. No que se refere ao estado civil, observou-se maior número de idosos casados (64,8%) e uma parcela expressiva de viúvos (22,5%). Em estudos recentes, realizados na região Sul do Brasil, observou-se predominância de idosos casados, seguidos de viúvos^{15,20}.

Em se tratando da ocupação atual, 11,8% dos idosos afirmaram que ainda exercem função remunerada, sendo que 99% dos entrevistados recebiam aposentadorias ou pensões.

Mais uma vez, a amostra estudada segue a realidade brasileira. Chaimowicz²¹, Paskulin e Vianna²⁰ apontam, em suas pesquisas, que as aposentadorias e pensões constituem a principal fonte de rendimentos dos idosos.

Os resultados obtidos quanto à moradia revelam que 94,1%

Tabela 3 – Distribuição das variáveis qualitativas estudadas (n = 102).

Variáveis	WHOQOL-OLD								WHOQOL-Abreviado				
	Idade	EGD	Sensório	Autonomia	Atividades	Social	Morte	Intimidade	Escore Total	Físico	Psicológico	Social	Ambiental
Estado civil													
Solteiro	70,5 ± 4,2*	8,6 ± 3,9*	12,2 ± 2,3*	12,1 ± 0,7*	11,8 ± 2,0*	10,7 ± 1,9*	10,4 ± 2,3*	10,1 ± 2,3*	67,3 ± 8,2*	46,7 ± 11,9*	50,0 ± 10,3*	35,8 ± 12,4*	47,8 ± 8,4*
Casado	70,0 ± 5,2*	5,5 ± 3,7*	13,3 ± 2,2*	12,9 ± 2,3*	13,4 ± 2,0*	13,1 ± 2,2*	12,1 ± 2,8*	13,2 ± 2,2*	78,2 ± 12,1*	58,0 ± 10,5*	59,4 ± 11,0*	51,9 ± 14,4*	55,5 ± 10,9*
Divorciado	65,3 ± 4,0*	2,6 ± 1,5*	15,0 ± 1,7*	14,6 ± 1,5*	14,6 ± 1,1*	15,0 ± 1,7*	14,3 ± 3,0*	13,3 ± 2,3*	87,0 ± 9,6*	63,0 ± 8,9*	66,6 ± 11,0*	61,1 ± 17,3*	62,5 ± 14,3*
Viúvo	77,1 ± 8,2*	6,6 ± 3,7*	11,5 ± 2,8*	11,9 ± 3,1*	12,7 ± 2,0*	12,0 ± 2,8*	13,1 ± 3,2*	12,3 ± 2,5*	73,7 ± 14,1*	50,7 ± 15,6*	57,6 ± 13,2*	38,7 ± 15,6*	48,7 ± 10,4*
Sexo													
Masculino	69,1 ± 4,2*	8,1 ± 3,3*	12,2 ± 2,0*	12,0 ± 1,7*	11,9 ± 1,3*	11,7 ± 1,4*	10,9 ± 2,3*	11,9 ± 1,9*	70,8 ± 8,0*	52,8 ± 10,9*	51,1 ± 8,6*	42,8 ± 12,3*	51,0 ± 5,8*
Feminino	72,4 ± 7,2*	5,1 ± 3,7*	13,1 ± 2,6*	12,9 ± 2,6*	13,6 ± 2,1*	13,1 ± 2,6*	12,8 ± 3,0*	13,1 ± 2,6*	78,8 ± 13,6*	56,5 ± 13,0*	61,1 ± 11,5*	49,5 ± 16,8*	54,4 ± 12,5*
Raça													
Branca	71,2 ± 6,14*	5,1 ± 3,8*	13,4 ± 2,6*	13,0 ± 2,5*	13,5 ± 2,1*	12,8 ± 2,6*	12,7 ± 2,8*	12,9 ± 2,7*	78,5 ± 13,7*	56,7 ± 12,9*	60,1 ± 11,9*	48,9 ± 16,9*	55,2 ± 12,3*
Mulato	72,2 ± 6,1*	6,4 ± 3,5*	12,2 ± 2,2*	12,5 ± 2,2*	12,7 ± 1,8*	12,9 ± 2,3*	11,9 ± 2,9*	13,4 ± 1,8*	75,8 ± 10,7*	55,3 ± 11,3*	57,7 ± 10,6*	46,2 ± 13,2*	52,4 ± 9,5*
Negro	71,7 ± 9,1*	8,7 ± 2,8*	11,8 ± 2,0*	11,6 ± 2,1*	12,1 ± 1,3*	11,9 ± 2,2*	11,1 ± 3,2*	11,2 ± 1,6*	69,8 ± 9,0*	50,6 ± 12,2*	51,8 ± 10,2*	44,2 ± 15,1*	48,0 ± 5,3*

* $p < 0,001$.

EGD = Escala de Depressão Geriátrica; WHOQOL-Abreviado = Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde - Versão Abreviada; WHOQOL-Old = Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde - Módulo Idoso.

Tabela 4 – Correlação entre os fatores associados à qualidade de vida (n = 102).

Fatores Associados	WHOQOL-OLD							WHOQOL-Abreviado					
	Idade	EGD*	Sensório	Autonomia	Atividades	Social	Morte	Intimidade	Escore Total	Físico	Psicológico	Social	Ambiental
WHOQOL-OLD													
Idade													
EGD*													
Sensório													
Autonomia													
Atividades													
Social													
Morte													
Intimidade													
Escore total													
WHOQOL-Abreviada													
Físico													
Psicológico													
Social													
Ambiental													

EGD = Escala Geriátrica de Depressão; WHOQOL-Old = Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde - Módulo Idoso.

**Coeficiente de correlação de Spearman $p < 0,001$.

dos idosos residiam em casa própria, refletindo maior poder aquisitivo, de acordo com as características peculiares da amostra. A habitação, segundo Albuquerque²², é fator essencial para uma boa QV, influenciando em todo o conjunto pessoal e social do idoso.

Em relação ao tabagismo e à prática da atividade física, 85,3% dos idosos estudados nunca haviam fumado e 45,1% praticavam atividade física regularmente. Dentre os meios empregados na prevenção de doenças cardiovasculares, e representados pela prática da atividade física regular verificam-se os efeitos positivos sobre diversos fatores de risco²³. Assim, atuam de maneira salutar no controle de peso, na diminuição da resistência periférica à insulina, na pressão arterial, no perfil lipídico, agindo, também, de forma benéfica, na QV dos idosos.

Os resultados encontrados evidenciam que a população de idosos estudada teve uma avaliação satisfatória da QV, visto que a pontuação total do WHOQOL-Old obteve média de 76,5 ± 12,7, maior do que as de quaisquer domínios do WHOQOL-Abreviado que variou de 47,6 ± 15,9 a 58,3 ± 11,7 (para ambos os instrumentos a variação é de zero a 100).

Os domínios da QV menos prejudicados nos idosos foram o psicológico, com média de 58,3 ± 11,7, seguido das atividades passadas, presentes e futuras (13,1 ± 2,0). Determinados achados do presente trabalho estão em concordância com o estudo de Silva¹⁵, que encontrou alto escore no domínio psicológico.

Dentre as variáveis expressivas na QV da população em estudo, notou-se que as que mais interferiam, quanto ao número de associações significantes foram: estado civil, sexo, raça, idade avançada e sintomas depressivos.

Segundo Silva¹⁵, em pesquisa realizada com 301 idosos, as variáveis que mais interferiam na QV dos idosos eram sexo, estado civil, renda e nível de escolaridade.

Em relação ao sexo, no presente estudo constatou-se que esta variável teve associação estatisticamente significativa com todos os domínios, sendo que as idosas tiveram melhores índices de QV do que os homens. Esse achado pode se dever à maior participação das mulheres nos grupos sociais, em consonância com Zimmerman²⁴ que considerou que a socialização do indivíduo idoso leva a um crescimento individual como membro da sociedade.

Ressalta-se que ocorreram associações estatisticamente significativas entre sexo masculino e QV de idosos em dois estudos nacionais, realizados por Silva¹⁵ e Trentini²⁵, onde os homens apresentaram melhores escores nos domínios psicológico e social. Destaca-se, aqui, como não menos importante, o domínio intimidade, no qual os idosos do sexo masculino tiveram escores mais baixos em relação ao sexo feminino. Celich¹⁶ aponta que o homem idoso apresenta uma grande preocupação em manter-se sexualmente ativo, afirmando que o medo da perda da capacidade sexual pelo homem é achado usual. Analisando a associação entre estado civil e QV, o idoso divorciado apresentou melhores escores em relação aos domínios estudados, seguido do casado. O idoso viúvo apresentou resultados mais expressivos em relação aos domínios atividades passadas, presentes e futuras, social, morte e morrer, intimidade, físico, psicológico, ambiental se comparado com o idoso solteiro. Em estudos brasileiros, observou-se que o idoso viúvo apresenta resultados considerados negativos em se tratando dos domínios da QV, justificado pelo estado de tristeza que a viuvez acarreta¹⁵.

Com relação à raça, constatou-se que a raça branca teve melhores médias quanto aos domínios da QV, com exceção dos domínios social e intimidade. A raça negra teve os escores mais baixos em comparação com brancos e mulatos.

Quando se avaliou a presença de sintomas depressivos em associação com estado civil, sexo e raça, na relação com a QV dos idosos, as variáveis: idoso solteiro, sexo masculino e raça negra obtiveram pontuação mais elevada, o que evidencia que a presença de sintomas depressivos pode estar interferindo na QV dos mesmos.

Analisando as correlações entre os fatores associados, verificou-se que quanto maior a idade e maior a pontuação na EDG pior foi a QV do idoso, o que se constitui em achado previamente observado na literatura¹⁵. Não é fácil lidar com o sentimento de finitude, verificando-se uma tendência de isolar este acontecimento de sua vida social, não permitindo que a temática faça parte de sua experiência de vida. A aproximação da morte, com o aumento da idade cronológica, pode predispor ao desenvolvimento de quadro depressivo e piora da QV^{16,26,27}.

CONCLUSÃO

O envelhecimento populacional brasileiro vem ocorrendo de forma progressiva e acelerada, acarretando mudanças político-sociais, culturais e epidemiológicas.

O presente estudo, por sua vez, avaliou a concepção de qualidade de vida de um grupo de idosos da região Nordeste do Brasil, e apontou os fatores que se associavam negativamente a esse parâmetro. Este tipo de estudo merece destaque, visto que o processo de envelhecimento populacional se faz na busca de uma sobrevivência maior com QV, tornando o acréscimo de anos vividos pleno, digno e de expressivo significado.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Walter Castro e Silva e Dra. Liene Teixeira Castro e Silva, idealizadores desse estudo.

REFERÊNCIAS

1. Rocha CM. Os significados atribuídos a visita domiciliar por idosos assistidos no Programa Saúde da Família de Florianópolis-Piauí. [dissertação] Fortaleza: Universidade de Fortaleza, Programa de Mestrado em Saúde Coletiva; 2006.
2. Lourenço RA, Martins CSF, Sanchez MAS, et al. Assistência ambulatorial geriátrica: hierarquização da demanda. *Rev Saúde Pública*. 2005;39(2):311-8.
3. Caldas CP. Saúde do idoso: a arte de cuidar. 2ª ed. Rio de Janeiro: Interciência; 2004. p. 144-9.
4. Pessini L. Dignidade no outono da vida. *Mundo Saúde*. 1999;23(4):195-6.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de Indicadores Sociais, São Paulo: 2002. Disponível em: <www.ibge.gov.br>.
6. Paschoal SMP. Epidemiologia do envelhecimento. In: Netto MP, (organizador). *Gerontologia: A velhice em visão globalizada*. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 26-43.
7. Papaléo Netto M. O estudo da velhice no século XX: histórico, definição do campo e termos básicos. In: Freitas EV, Py L, Cançado FAX, (editores). *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
8. Chepp CC. Estudo transversal da qualidade de vida através da Escala Whoqol-Bref da população octogenária e nonagenária de Siderópolis. [monografia] Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense, Curso de Medicina; 2006.
9. Rebok GW, Gallo JJ. O envelhecimento bem-sucedido: otimizando as estratégias para a assistência primária em geriatria. In: Gallo JJ, Whitehead JB, Rabins PV, et al. (editores), *Reichel assistência ao idoso aspectos clínicos do envelhecimento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 465-71
10. Sousa SD. Qualidade de vida de professores universitários em fase de mestrado. [dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Mestrado em Ergonomia; 2001.
11. Chachamovich E. Qualidade de vida em idosos desenvolvimento e aplicação do módulo WHOQOL-OLD e teste do desempenho do instrumento WHOQOL-BREF em uma população idosa brasileira [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas; 2005.
12. Freitas EV, Py L, Cançado, FAX, et al. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 1947.
13. Fleck MPA, Chachamovich E, Trentini CM. Projeto WHOQOL-OLD: método e resultados de grupos focais no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(6):793-9.
14. Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, et al. Aplicação da versão em português do instrumento WHOQOL-bref. *Rev Saúde Pública*. 2000;34(2):178-83.
15. Silva CBDCA. Qualidade de Vida de Idosos atendidos pelas Equipes de Saúde de Família em Rio Grande/RS. [dissertação]. Rio Grande: Universidade Federal do Rio Grande, Programa de Mestrado em Enfermagem; 2008.
16. Celich KLS. Domínios de qualidade de vida e capacidade para a tomada de decisão em idosos participantes de grupos da terceira idade. [tese] Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Programa de Doutorado em Gerontologia Biomédica; 2008.
17. Camarano AA. Envelhecimento da População Brasileira: uma contribuição demográfica. *Textos para Discussão*. Rio de Janeiro: IPEA; 2001.
18. Veras RP. Atenção preventiva ao idoso: uma abordagem de saúde coletiva. In: Papaleo Netto (Organizador). *Gerontologia: a velhice e o envelhecimento em uma visão globalizada*. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 383-93.

19. Timm LA. Qualidade de vida no idoso e sua relação com o Locus de Controle. [dissertação]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psicologia; 2006.
20. Paskulin LMG, Vianna LAC. Perfil sócio-demográfico e condições de saúde autorreferidas de idosos de Porto Alegre. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(5):757-68.
21. Chaimowicz F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. *Rev Saúde Pública*. 1997;31(2):184-200.
22. Albuquerque SMRL. Qualidade de vida do idoso: a assistência domiciliar faz a diferença? São Paulo: Casa do Psicólogo; 2003.
23. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(Suppl 1):1-28.
24. Zimmerman GI. Velhice: aspectos biopsicossociais. Porto Alegre: Artmed; 2000. p. 229.
25. Trentini CM. Qualidade vida em idosos. [tese]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, UFRGS, Programa de Doutorado em Psiquiatria; 2004.
26. Doll J. Finitude: algumas reflexões. In: Castro OP, (Organizador) *Envelhecer revisitando o corpo*. Sapucaia do Sul: Notadez; 2004. p. 115-22.
27. Pessini L. Envelhecimento e dignidade humana: ame o(a) idoso(a) que você é ou está nascendo em você! In: Pasqualotti A, Portella MR, Bettinelli LA, (Organizadores) *Envelhecimento humano: desafios e perspectivas*. Passo Fundo: UPF; 2004. p. 311-24.

Estresse e suporte social entre os cuidadores de crianças com retardo mental no estado de Alagoas*

Stress and social support among caregivers of children with mental retardation in the state of Alagoas

Gabriela Gama Silva¹, Edla Cavalcanti Amorim¹, Ana Carolina Santos Silva¹, Divanise Suruagy Correia²

*Recebido da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Maceió, AL.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A função de cuidador é um fator de estresse crônico e o suporte social é percebido como uma das formas de amenizar esse estresse. O objetivo desse estudo foi analisar o nível de estresse e o suporte social tido pelos cuidadores de crianças com retardo mental no estado de Alagoas.

MÉTODO: Foram entrevistados 42 cuidadores, 19 do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) e 23 da Associação de Pais e Amigos dos Especiais (APAE) em 2011, utilizando-se o Inventário de Sintomas de Estresse (ISS) e o Questionário de Suporte Social (SSQ). Os dados foram analisados estatisticamente no programa Epi Info versão 3.5.2, utilizando o teste *t* de Student ($p < 0,05$).

RESULTADOS: Toda a amostra foi composta por mulheres, 88% dos casos, mães de crianças portadoras de retardo mental. 85,6% delas exercem atividade de dona de casa. A renda familiar de 50% das entrevistadas corresponde a um salário mínimo. O percentil de 88% se enquadrou na Fase III de estresse, considerando o nível mais alto. Constatou-se uma pequena média referente ao número de pessoas suportivas ($n = 1,38$), embora o índice de satisfação com o suporte oferecido tenha sido considerado por elas bastante significativa ($S = 4,98$).

CONCLUSÃO: Os cuidadores desse estudo abdicaram de uma vida profissional para exercer a arte do cuidar. Apesar de um suporte social satisfatório, esse se mostrou incapaz de amenizar o nível de estresse entre as entrevistadas.

Descritores: Apoio social, Deficiência intelectual, Estresse psicológico.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The caregiver's role is a factor of chronic stress and social support is seen as a way of minimizing this stress. The objective of this study was to analyze the level of stress and the social support received by caregivers of children with mental retardation in the state of Alagoas.

METHOD: Forty-two (42) caregivers were interviewed, 19 (nineteen) from Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), and 23 (twenty-three) from Associação de Pais e Amigos dos Especiais (APAE) in 2011, using The Symptoms of Stress Inventory and Social Support Questionnaire. Data were statistically analyzed using Epi Info software (version 3.5.2), and Student's *t*-test ($p < 0.05$).

RESULTS: The whole sample was composed of women, in 88% of cases, mothers of children with mental retardation. From these, 85.6% are housewives. The family income of 50% of the interviewed corresponds to a minimum wage. The percentile of 88% was framed in Phase III of stress which is considered the highest level. A small average was observed regarding the number of supportive people ($n = 1.38$), although the index of satisfaction with the support offered has been considered highly significant by them ($S = 4.98$).

CONCLUSION: The caregivers of this study gave up professional life to exercise the art of caring. Despite a good social support, this was unable to alleviate the stress level among the interviewed women.

Keywords: Intellectual disability, Psychological stress, Social support.

INTRODUÇÃO

O retardo mental é um transtorno neuropsiquiátrico definido tomando como bases três critérios que são: um estado de funcionamento intelectual abaixo do normal (QI igual ou menor que 70), início do quadro clínico antes dos 18 anos de idade e deficiência nas habilidades adaptativas^{1,2}. A Associação Americana de Deficiência Mental ressalta que um portador de retardo mental sofre limitações associadas a duas ou mais áreas de conduta adaptativa, ou em responder de forma satisfatória as demandas da sociedade no que se referem à comunicação, cuidados pessoais, independência na locomoção, na saúde e na segurança, dentre outras³. O termo "cuidador" se aplica à realidade de pessoas que prestam cuidados de prevenção, proteção e recuperação da saúde de manei-

1. Graduandas de Medicina da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Maceió, AL, Brasil.

2. Professora Doutora da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Alagoas. Maceió, AL, Brasil.

Apresentado em 30 de julho de 2012.

Aceito para publicação em 26 de março de 2013.

Endereço para correspondência:

Gabriela Gama Silva

Avenida Betel, Quadra G-82, Conjunto Cleto Marquez Luz, nº 29

Tabuleiro dos Martins

57081-740, Maceió, AL.

E-mail: g_gama@hotmail.com

ra formal ou informal⁴. O cuidador formal possui conhecimentos adquiridos em treinamentos direcionados referentes à profissão, em geral recebendo remuneração em troca de seus serviços, já o cuidador informal é representado pelo segmento leigo, normalmente membro da família que assume a responsabilidade, dedicando grande parte do seu cotidiano e rotinas de cuidado à pessoa doente^{4,5}.

Os pacientes portadores de retardo mental contam com a família como o seu primeiro universo de relações sociais, tornando-se permanentemente dependentes deste vínculo de forma que seus familiares, além de seus responsáveis, também assumem a função de cuidadores. A doença, seja ela qual for, é sempre uma situação de crise que produz efeitos nos doentes e na família. Apesar das alterações de funções e na dinâmica familiar nas últimas décadas, os familiares diretos do sexo feminino são os que majoritariamente apoiam os doentes e assumem o papel de cuidadoras⁶.

O desempenho do papel de cuidador interfere nos aspectos de vida, pessoal, familiar, social e até mesmo laboral desses cuidadores, sendo o suporte social um fator altamente preditivo para uma adaptação positiva por parte da família^{6,7}. Frequentemente a qualidade de vida dos cuidadores é moderada pelas condições socioeconômicas, pelo suporte social e características dos pais e das crianças, sendo que há um grande número de fatores de impacto que intensificam os níveis de estresse, como o recebimento ou não de suporte informal^{8,9}.

Etimologicamente, estresse deriva do latim *stringere*, significando apertar, cerrar, comprimir¹⁰. O termo estresse denota o estado gerado pela percepção de estímulos que provocam excitação emocional e, ao perturbarem a homeostasia, disparam um processo de adaptação¹¹, sendo percebido pela maioria das pessoas como uma forma de extrema emoção. O medo, a raiva, a tristeza e até mesmo a alegria, podem produzir estresse no indivíduo, desde que experienciado de forma intensa¹², sendo a resposta ao estresse resultado da interação entre as características da pessoa e as demandas do meio¹³.

O conceito de suporte social é amplo, abrangente e às vezes pouco preciso, identificando-se nele alguns aspectos comuns e básicos, como a existência de interações sociais e o objetivo de promover bem estar como resultado delas¹⁴. Embora diversas variáveis componham o funcionamento do suporte social, o conteúdo desses é oriundo das relações interpessoais próximas, existindo três componentes essenciais ao suporte social: emocional, valorativo e comunicacional¹⁴.

Estudos sobre o impacto de se ter uma pessoa com deficiência mental em seu convívio familiar apontam que as figuras parentais são as mais afetadas pelo estresse em casos de desenvolvimento atípico de um filho, sendo, porém, a mãe mais atingida por sua condição de cuidadora direta¹⁵. A função de “cuidar” foi identificada como um fator de estresse crônico e, apesar de os mecanismos do impacto do estresse na saúde ainda serem elusivos, o excesso de tarefas atribuídas a uma pessoa gera consequências em sua saúde física e psicológica¹⁶.

Por interesses comuns e atitudes voluntárias, ou por imposição de uma estrutura formalizada de trabalho, as pessoas funcionam umas para as outras como apoio nas funções que necessitam desempenhar ou na resolução de problemas¹⁷. O suporte social percebido, portanto, refere-se também à avaliação que o indivíduo faz dessas relações, nos mais variados domínios de sua vida, e em função das quais julga que é querido e que lhe reconhecem o va-

lor, a avaliação que faz da disponibilidade dos outros próximos e da possibilidade de a eles recorrer quando necessitar¹⁸.

Ultimamente tem surgido um interesse especial pelos chamados “cuidadores” e um aumento no número de pesquisas sobre estresse e suporte social, aumento esse reflexo de diversos fatores dentre os quais se destacam os achados referentes à relação de suporte social com melhores indicadores de presença e ausência de diversas doenças, melhores previsões de prognóstico e restabelecimento do indivíduo e a função desse como agente “protetor” frente ao risco de doenças induzidas por estresse^{19,20}.

Diante do exposto, o presente estudo propôs a analisar o nível de estresse e o suporte social tido pelos cuidadores de crianças com retardo mental no estado de Alagoas.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo, descritivo, desenvolvido no ambulatório de Genética Clínica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) e na Associação de Pais e Amigos dos Especiais de Maceió (APAE) em 2012.

A amostra por conveniência foi composta por 42 cuidadores, sendo 19 do HUPAA e 23 da APAE. Os critérios de inclusão atribuídos à pesquisa foram: ser cuidador de uma criança com retardo mental atendida nas instituições a serem pesquisadas. Foram excluídos os acompanhantes que não eram efetivamente os cuidadores e os que acompanhavam crianças com outros tipos de doenças. Os instrumentos utilizados para coleta dos dados foram: Inventário de Sintomas de Estresse (ISS) de Lipp²¹ e o Questionário de Suporte Social (*Social Support Questionnaire – SSQ*) de Sarason²².

O ISS é um instrumento útil na identificação de quadros característicos do estresse, possibilitando diagnosticá-lo em adultos e a fase em que a pessoa se encontra. Baseia-se em um modelo quadrifásico e propõe um método de avaliação de estresse. Avalia a fase do estresse, os sintomas físicos e os sintomas psicológicos. Os resultados aparecem como: alerta (fase I), resistência (fase II), quase-exaustão e exaustão (fase III). A faixa etária que deve ser submetida ao questionário é a de pessoas com 15 anos ou mais, não sendo necessário ser alfabetizado. A aplicação do questionário pode ser individual ou coletiva²³.

O SSQ é um instrumento que possui uma abrangência de três dimensões de metaconstruto, ou seja, presença/existência de pessoas capazes de fornecer apoio em diferentes situações, a percepção/identificação do apoio disponível e a avaliação sobre a situação do suporte²⁴. Fornece escores para o número de figuras de suporte percebido pelos respondentes e para a satisfação com o suporte social recebidos, sendo composto por 27 questões, com cada questão solicitando uma resposta em duas partes. Na primeira parte, deve ser indicado o número de fontes de suporte social percebido (SSQ-N), podendo ser listado até nove possibilidades (além da opção *nenhum*), já na segunda parte, deve ser informada a satisfação do entrevistado com esse suporte (SSQ-S), fazendo uma opção em uma escala de 6 pontos (que varia de *muito satisfeito* a *muito insatisfeito*)²⁵.

Inicialmente foram apresentados os objetivos da pesquisa para os cuidadores que se encontravam em espera para a realização das consultas ambulatoriais no HUPAA, ou em espera das crianças que realizavam atividades na APAE. Após apresentação, esses cuidadores foram convidados a participar da pesquisa, requisi-

tando-se para os que se dispuseram positivamente a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes do início da aplicação dos questionários.

Os dados coletados com os instrumentos citados foram digitados em um banco de dados previamente elaborado no programa Epi Info versão 3.5.2 e em seguida foram analisados estatisticamente através de teste *t* Student ($p < 0,05$). Foram estudadas as variáveis: nível de estresse, índice de suporte social, idade, sexo, grau de parentesco, renda familiar e ocupação.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) sob o processo nº 002985/2011-10.

RESULTADOS

Todos os cuidadores entrevistados foram do sexo feminino, apresentando maior prevalência a faixa etária entre 30 e 60 anos de idade e 88% delas afirmaram ser as mães das crianças, 85,6% delas afirmaram não exercer nenhuma atividade remunerada sendo a ocupação mais indicada a de dona de casa. 50% apresenta renda mensal de até 1 salário mínimo, 38,1% delas são chefes da família (Tabela 1).

Os resultados obtidos nesse estudo mostraram alto índice de estresse entre as entrevistadas, estando a maioria delas, tanto no

HUPAA (89,48%) como na APAE (86,97%) na Fase III ou de Exaustão, considerado o nível mais alto de estresse (Tabela 2).

Os resultados obtidos sobre o suporte social recebido pelas entrevistadas mostrou uma equivalência de valores entre as instituições pesquisadas tanto quanto ao índice de pessoas suportivas (N), como quanto ao índice de satisfação com o suporte (S), como pode ser verificado na tabela 3. É importante salientar que, apesar de o N ter sido inferior a 2, ou seja, as entrevistadas sequer possuírem 2 pessoas com as quais podem contar, os valores de S estão significativamente bons, visto que se aproximam do 6 que é o número correspondente à "muito satisfeito".

Na tabela 4 estão descritas as pessoas tidas como suportivas pelos cuidadores entrevistados. Os demais filhos, incluindo-se em alguns casos aqueles com retardo mental, foram os mais apontados como fonte de suporte em ambas as instituições, seguidos dos amigos e dos pais.

Tabela 3 – Índice de suporte por instituição pesquisada.

	N - Índice de pessoas suportivas		S - Índice de satisfação com o suporte		P<0,05
	Média	DP	Média	DP	
HUPAA	1,38	0,76	4,98	1,46	
APAE	1,53	0,69	5,01	1,09	

HUPAA = Hospital Universitário Professor Alberto Antunes; APAE = Associação de Pais e Amigos dos Especiais.

Tabela 1 – Variáveis sociais e demográficas das cuidadoras pesquisadas.

Variáveis	n	%
Idade	< 30 anos	9 21,4
	entre 30 e 60 anos	28 66,7
	> 60 anos	2 4,8
	Não quis informar	3 7,1
Instituição pesquisada	HUPAA	19 45,2
	APAE	23 54,8
Ocupação	Dona de casa	36 85,6
	Costureira	1 2,4
	Gerente de compras	1 2,4
	Professora	2 4,8
Renda familiar	Não quis informar	2 4,8
	Até 1 salário mínimo	21 50
	Entre 1 e 2 salários mínimos	15 35,7
Chefe da família	Entre 2 e 3 salários	5 11,9
	Não quis informar	1 2,4
Parentesco com o paciente atendido	Sim	16 38,1
	Não	26 61,9
	Mãe	37 88
	Tia	2 4,8
	Irmã	3 7,2

HUPAA = Hospital Universitário Professor Alberto Antunes; APAE = Associação de Pais e Amigos dos Especiais.

Tabela 4 – Frequência de pessoas citadas como fonte de suporte de acordo com a instituição pesquisada. Maceió, 2011.

Pessoas citadas pelos cuidadores como fonte de suporte	APAE		HUPAA	
	n	%	n	%
Pais	11	10,48	12	17,65
Filhos*	23	21,90	15	22,06
Irmãos	12	11,43	8	11,76
Marido	13	12,38	8	11,76
Vizinhos	11	10,48	2	2,94
Amigos	17	16,19	9	13,24
Madrasta/padrasto	1	0,95	-	-
Padre	2	1,90	-	-
Sobrinhos	3	2,86	-	-
Netos	3	2,86	-	-
Cunhados	4	3,81	5	7,35
Sogros	2	1,90	3	4,41
Nora/genro	1	0,95	-	-
Psicólogo	1	0,95	-	-
Comadre/compadre	1	0,95	-	-
Tia	-	-	4	5,88
Namorado/Namorada	-	-	1	1,47

HUPAA = Hospital Universitário Professor Alberto Antunes; APAE = Associação de Pais e Amigos dos Especiais; *Incluindo os filhos portadores de retardo mental.

Tabela 2 – Distribuição das cuidadoras segundo nível de estresse e instituição pesquisada. Maceió, 2011.

Instituição Pesquisada	Sem estresse		Fase I (alerta)		Fase II (resistência)		Fase III (exaustão)		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HUPAA	-	-	-	-	2	10,52	17	89,48	19	100
APAE	1	4,34	-	-	2	8,69	20	86,97	23	100

HUPAA = Hospital Universitário Professor Alberto Antunes; APAE = Associação de Pais e Amigos dos Especiais.

DISCUSSÃO

A literatura afirma que as mães são as principais representantes familiares quando há na família crianças com retardo mental, pois são elas que exercem o papel de principal cuidador na família, o que implica na responsabilidade prática de viabilizar os tratamentos necessários para a criança e dedicar maior tempo aos cuidados⁷ (Tabela 1).

No momento atual, diferente do verificado há alguns anos atrás em que as mulheres costumavam ter taxas mais elevadas de participação no mercado de trabalho até os 24 anos de idade, hoje atingem atividade mais elevada dos 30 aos 39 anos²⁵, faixa etária muito semelhante a que estão as entrevistadas desse estudo que, destoante dos dados gerais, exercem muitas vezes somente a atividade de cuidadoras.

Ser mãe profissional é assumir identidades múltiplas e contraditórias, construídas socialmente e em permanente processo de mudança^{26,27}, o que explica o dado citado e corrobora com a afirmação que diz que a divisão de trabalho no seio familiar em que há crianças com retardo mental tem seguido o mesmo caminho desde os anos 1960 e mudanças não foram encontradas quando as mulheres entraram na força de trabalho²⁸.

O ato de abdicar de sua vida profissional em prol da dedicação exclusiva para ser mãe e cuidadora, altera a rotina e influencia a família como um todo, pois ao sair de seu emprego, além de diminuir a renda familiar, a mulher passa a depender financeiramente de outros²⁹, como se pode verificar na tabela 1 em que exatos 50% da amostra apresenta renda mensal de até 1 salário mínimo, possivelmente apenas o valor correspondente aos benefícios adquiridos pelas incapacidades da doença de suas crianças.

Pensando o estresse como um desequilíbrio emocional¹¹, pesquisas apontam que as figuras parentais são as mais afetadas em casos de desenvolvimento atípico de um filho, sendo, porém, a mãe mais atingida por sua condição de cuidadora direta¹⁵, o que se confirmou nesse estudo ao se observar a tabela 2.

Os genitores geralmente experienciam diversos sentimentos em relação ao seu bebê com deficiência tais como raiva, rejeição, revolta, culpa, apresentando as mães mais tendência à depressão do que os pais¹⁶, já que estudos verificaram que as mulheres são mais propensas a serem influenciadas pelos aspectos afetivos e pessoais da vida²⁹. Sendo a função de cuidador um estresse crônico¹⁸, o suporte social se torna uma das fontes essenciais para amenizar o impacto dos eventos estressores.

O suporte social pode atuar no processo de adaptação familiar ao estresse associado a ter uma criança com deficiências, sendo considerado, dentre as muitas variáveis moderadoras do estresse como a de maior impacto no ajustamento familiar²⁵. Esse também é considerado como um recurso de resolução de problemas que resulta em estresse diminuído, do mesmo modo, baixo nível de suporte social pode causar ou potencializar os níveis de estresse³¹. Os dados encontrados no presente estudo mostram que as entrevistadas em ambas as instituições pesquisadas apresentam alto nível de estresse, apesar de se mostrarem satisfeitas com o suporte social, como se verificou nas tabelas 2 e 3, o que evidencia que o suporte social reduz o nível de estresse, mas não atua como fator determinante deste.

Pode-se atribuir essa contrariedade de dados ao fato de o suporte social provir de fontes diferentes, sendo os membros da família

os principais responsáveis pela maior promoção do suporte emocional e prático e os serviços de assistência promoverem maior suporte informal¹. Considerando-se a desestruturação familiar da atualidade e tendo os indicadores apontados que tanto o pai como a mãe geralmente sinalizam algum conflito conjugal³² devido, em parte, às características pessoais da criança, à gravidade da deficiência e à competência e recursos lhes cabem³³, explica-se o número pequeno atribuído à quantidade de pessoas tidas como suportivas, já que os divórcios são mais presentes e as famílias estão cada vez menores, mas também justifica-se os valores altos para a satisfação com o suporte, visto que nos últimos tempos houve um aumento considerável do número de serviços de assistência para os cuidadores de crianças especiais.

As pessoas são consideradas umas para as outras como apoio necessário para as funções que necessitam desempenhar ou mesmo para a resolução dos seus problemas³⁴. A relevância da família como um sistema transacional dinâmico contribuindo para a compreensão desse novo processo de adaptação vivenciado por estas mulheres³³ confirma-se nesse estudo como essencial também para as entrevistadas (Tabela 5).

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto que, acerca dos aspectos sócio demográficos, este estudo possui similitudes com a literatura referenciada, sendo os cuidadores em sua totalidade mulheres, mães dos pacientes, que em sua maioria abdicaram de uma vida profissional para exercer a arte do cuidar.

Ainda que o nível de estresse a que estas mulheres estão submetidas seja muito elevado, atingindo, na maior parte da amostra, a fase III ou de exaustão, o bom suporte social recebido e indicado pelas mesmas não foi capaz de amenizar esse estresse. Possivelmente pode ter existido um desentendimento acerca do que seria esse suporte social por parte das entrevistadas ou mesmo uma incapacidade desse apoio em suprir todo o estresse diário a que estas estão submetidas.

REFERÊNCIAS

1. Castillo ARGL. Fatores etiológicos nas oligofrenias. *Infanto Rev Neuropsiatr Infanc Adolesc.* 1996;4(2):11-5.
2. Vasconcelos MM. Retardo mental. *J Pediatr.* 2004;80(2 Suppl):S71-S82.
3. MEC - Ministério da Educação do Brasil. Educação especial: deficiência mental. Brasília, DF: 1997
4. Marques AKMC, Landim FLP, Collares PM, et al. Apoio social na experiência do familiar cuidador. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2011;16(Suppl 1):945-55.
5. Portal Home Care. Cuidador Formal e Informal. Disponível em: <<http://www.portalthomecare.com.br/pagina.php?pagina=21>>. Acesso em 21 de fevereiro de 2012.
6. Martins T, Ribeiro JP, Garrett C. Estudo de validação do questionário de avaliação da sobrecarga para cuidadores informais. *Psicologia, Saúde e Doenças.* 2003;4(1):131-48.
7. Matsukura TS, Marturano EM, Oishi J, et al. Estresse e suporte social em mães de crianças com necessidades especiais. *Rev Bras Educ Espec.* 2007;13(3):415-28.
8. Raina P, O'Donnell M, Schwellnus H, et al. Caregiving process and caregiver burden: conceptual models to guide research and practice. *BMC Pediatr.* 2004;4:1.

9. Vitaliano PP, Zhang J, Scanlan JM. Is caregiving hazardous to one's physical health? A meta-analysis. *Psychol Bull.* 2003;129(6):946-72.
10. Abreu KL, Stoll I, Ramos LS et al. Estresse ocupacional e Síndrome de Burnout no exercício profissional da psicologia. *Psicol Cienc Prof.* 2002;22(2):22-9.
11. Houaiss A, Villar MS, Franco FM. *Dicionário da Língua Portuguesa.* Rio de Janeiro, 2001;1:1264.
12. Gomes V, Bosa C. Estresse e relações familiares na perspectiva de irmãos de indivíduos com e sem Transtornos Globais do Desenvolvimento. Dissertação de Mestrado não publicada, Curso de Pós-Graduação em Psicologia do Desenvolvimento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, 2002.
13. Margis R, Picon P, Cosner AF, et al. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. *Rev Psiquiatr Rio Gd. Sul.* 2003;25(Suppl 1):65-74.
14. Mello Filho J, Burd M. *Doença e família.* São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.
15. Hamlett KW, Pellegrini DS, Katz KS. Childhood chronic illness as a family stressor. *J Pediatr Psychol.* 1992;17(1):33-47.
16. Carrion AC, Córdoba AI, Collado AG. Diferencias en la percepción de influencia de los acontecimientos vitales en hombres y mujeres. *Rev Latinoam Psicol.* 2003;35(1):19-26.
17. Landim FLP, Comaru JL, Mesquita RB et al. Redes sociais informais no cotidiano de uma comunidade na periferia de Fortaleza. *Cogitare Enferm.* 2006;11(1):16-23.
18. Chor D, Griep RH, Lopes CS et al. Medidas de rede e apoio social no estudo pró-saúde: pré-testes e estudo piloto. *Cad Saude Publica.* 2001;17(4):887-96.
19. Bloom JR. The relationship of social support and health. *Soc Sci Med.* 1990;30(5):635-7
20. Pearlin LI. The sociological study of stress. *J Health Soc Behav.* 1989;30(3):241-56.
21. Lipp MN, Guevara AH. Validação empírica do inventário de sintomas de stress (ISS). *Estudos de Psicologia.* 1994;11(3):43-9.
22. Sarason IG, Levine HM, Basham RB et al. Assessing social support: The Social Support Questionnaire. *J Personal Social Psychol.* 1983;44(1):127-39.
23. Gestão e recursos em psicologia <http://www.dipsi.com.br/index.php?page=shop.product_details&flypage=shop.detalhes&product_id=2538&category_id=123&manufacturer_id=0&option=com_virtuemart&Itemid=37&vmcchk=1&Itemid=37>. Acessado em 22 fevereiro de 2012.
24. Vaux A. An ecological approach to understanding and facilitating social support. *J Soc Pers Relat.* 1990;7:507-18.
25. Leone ET. O trabalho da mulher em regiões metropolitanas brasileiras. Disponível em: <<http://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=72tgt3vxfB4C&oi=fnd&pg=PA199&dq=as+mulheres+costumavam+ter+taxas+mais+elevadas+de+participa%C3%A7%C3%A3o+no+mercado+de+trabalho+at%C3%A9+os+24+anos+de+idade&ots=bWIkly22v&sig=foa7Wj7K27NJ5RCqXxjjhz-6fVs#v=onepage&q&f=false>>. Acesso em 01 de maio de 2012.
26. Hall S. *A identidade cultural na pós-modernidade.* Rio de Janeiro: DP&A; 2001.
27. Louro GL. *Gênero, sexualidade e educação: uma perspectiva pós-estruturalista.* Petrópolis: Vozes; 1997.
28. Crowe TK, Vanleite B, Berghmans KK. Mothers' perceptions of child care assistance: the impact of a child's disability. *Am J Occup Ther.* 2000;54(1):52-8.
29. Milbrath VM, Cecagno D, Soares DC, et al. Being a woman, mother to a child with cerebral palsy. *Acta Paul Enferm.* 2008;21(3):427-31.
30. Dessen MA, Silva NLP. Deficiência mental e família: uma análise da produção científica. *Paidéia (Ribeirão Preto).* 2000;10(19):12-23.
31. Almeida T, Sampaio FM. Stress e suporte social em familiares de pessoas com paralisia cerebral. *Psic Saúde & Doenças.* 2007;8(1):145-51.
32. Cherubini ZA, Bosa CA, Bandeira DR. Estresse e autoconceito em pais e mães de crianças com a síndrome do X-frágil. *Psicol Reflex Crit.* 2008;21(3):409-17.
33. Silva NLP, Dessen MA. O que significa ter uma criança com deficiência mental na família? Curitiba: Educar UFPR. 2004;23:161-83.
34. Oliveira-pamplim RC, Sigolo SRRL. Relações didáticas no contexto familiar de crianças com necessidades educacionais especiais. In: Marquezine MC, (organizador). *O papel da família junto ao portador de necessidades especiais.* Londrina: EdUEL, 2003.

Saúde, espiritualidade e ética: a percepção dos pacientes e a integralidade do cuidado*

Health, spirituality and ethics: patients' perceptions and comprehensive care

Gabriela Romano de Oliveira¹, José Fittipaldi Neto¹, Mariana Costa Salvi¹, Stéphanie Marques de Camargo², Janaina Lopes Evangelista³, Daniele Corcioli Mendes Espinha⁴, Giancarlo Lucchetti⁵

*Recebido da Faculdade de Medicina de Marília. Marília, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Estudos demonstram que a espiritualidade de um indivíduo pode influenciar no processo saúde-doença. Fundamentado nessa premissa, objetivou-se verificar como tem sido a abordagem das necessidades espirituais na relação profissional de saúde-paciente de acordo com os princípios da bioética.

MÉTODO: Realizou-se estudo transversal, em pacientes de um complexo hospitalar geral, que foram questionados quanto ao perfil religioso, conceitos de espiritualidade e percepção sobre a abordagem da espiritualidade realizada pelos médicos e demais profissionais de saúde.

RESULTADOS: Foram incluídos 101 sujeitos, que relataram altos níveis de religiosidade e sua grande influência na interrelação com a saúde. Destes, 84,2% acreditavam que “cuidar da saúde é também ser atendido nas suas necessidades espirituais/religiosas”; 81,1% consideravam que o profissional de saúde deveria reconhecer as crenças religiosas/espirituais como parte do plano terapêutico; 76,7% consideravam que “têm direito de ter suas necessidades espirituais/religiosas atendidas durante um atendimento médico ou internação” e 81,3% acreditavam que suas crenças religiosas ajudavam a compreender e lidar com o processo de saúde-doença.

No entanto, mais de 86% nunca havia sido questionado sobre suas crenças em atendimentos médicos.

CONCLUSÃO: Os resultados demonstram uma dicotomia entre os anseios dos pacientes sobre o tema espiritualidade/religiosidade e a conduta médica. Evidencia-se que muito pouco tem sido enfocado nos planos de cuidado em relação à questão da espiritualidade. As informações mostradas servem de subsídios para uma proposta de abordagem que contemple o cuidado integral do indivíduo e estimula os futuros profissionais a lidar com as crenças dos pacientes.

Descritores: Cuidado, Espiritualidade, Ética, Integralidade, Paciente, Saúde.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Studies have shown that an individual's spirituality can influence his/her health-disease process. Within this context, we evaluate how spirituality needs have been addressed in the relation between health professionals and patients, according to ethical principles.

METHOD: A cross-sectional study was carried out in patients from a general hospital, who were questioned about their religious aspects, their definition of spirituality and their perception of doctors' and other health care professionals' approach to spirituality.

RESULTS: One hundred and one patients were included who reported high levels of religiosity and high influence of religiosity in their inter-relationship with health. From these patients, 84.2% believed that “Health care is also to be attended in their spiritual and religious needs”; 81.1% believed that health care professionals should recognize religious/spiritual beliefs as part of the treatment plan; 76.7% reported that “they have the right to have their spiritual/religious needs addressed during a medical consultation or hospitalization”, and 81.3% reported that their religious beliefs helped them to understand and cope with the health-disease process. Nevertheless, more than 86% of patients have never been questioned about their religious/spiritual beliefs in a medical consultation.

CONCLUSION: These results demonstrate a dichotomy between patients' desires and medical management regarding spirituality and religiosity. These results show that very little information has been addressed in health care concerning spirituality in Brazil. This study could give additional information for a more comprehensive care, and encourage future health care professionals to deal with spiritual/religious beliefs of their patients.

Keywords: Care, Completeness, Ethics, Health, Patient, Spirituality.

1. Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Marília. Marília, Brasil.
2. Enfermeira pela Faculdade de Medicina de Marília. Marília, Brasil.
3. Médica pela Faculdade de Medicina de Marília. Marília, Brasil.
4. Enfermeira pela Faculdade de Medicina de Marília, Marília, Brasil; Especialista em Enfermagem em Oncologia pela Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil; Mestranda em Biologia e Envelhecimento pela Faculdade de Medicina de Marília. Marília, 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 03 de julho de 2012.

Aceito para publicação em 12 de dezembro de 2012.

Conflito de interesses: Nenhum – Fontes de fomento: Conselho Regional de Medicina – São Paulo.

Endereço para correspondência:

Gabriela Romano de Oliveira

Avenida José de Grande, nº 332 – Jardim Parati

17519-470 Marília, SP.

E-mail: gabifamema@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

O médico possui um papel determinante no auxílio aos pacientes. Por meio dos conhecimentos adquiridos durante sua formação e vivências, pode possibilitar cura, alívio e conforto para aqueles que enfrentam o sofrimento, a enfermidade e a proximidade com a morte¹.

A expansão do modelo biopsicossocial de cuidados à saúde²⁻⁴ tem ganhado força nos centros de assistência, compreendendo que o alívio do sofrimento não se limita apenas ao físico, mas se estende ao mental e espiritual, ao considerar que este proporciona conforto no contexto da integralidade do cuidado.

Estudos científicos evidenciam importante papel da espiritualidade na saúde e bem estar dos pacientes, atraindo aos olhos dos profissionais promissoras oportunidades de inovação na forma como ofertam alívio e conforto durante o cuidado⁵. Compreendendo a importância da associação da dimensão espiritual à biológica, a Associação Americana de Faculdades Médicas⁶ e a Organização Mundial de Saúde (OMS) propõem a inclusão da espiritualidade na prática médica e na educação dos profissionais⁷.

Em termos conceituais, a espiritualidade é definida como característica individual que pode incluir a crença em um Deus, representando uma ligação do “Eu” com o Universo e com outras pessoas. Já a religiosidade está relacionada com uma instituição religiosa ou igreja, pela qual o indivíduo segue uma crença ou prática, proposta por uma determinada religião⁸⁻¹⁰. Assim, a espiritualidade envolve questões sobre o significado e o propósito da vida, encontrando-se além da religião e da religiosidade¹¹.

A espiritualidade, relacionada ou não à religiosidade, historicamente tem sido ponto de satisfação e consolo para momentos diversos da vida, bem como motivo de discórdia, fanatismo e violentos confrontos¹¹. O papel das crenças religiosas e espirituais tem recebido cada vez mais atenção na assistência à saúde. Apesar desse interesse sempre ter existido na história humana, em diferentes épocas e culturas, apenas recentemente a ciência tem investigado de forma mais rigorosa o tema¹². Assim, a relação entre a espiritualidade e a saúde tem se tornado um claro paradigma a ser estabelecido na prática diária do profissional de saúde¹³.

Outro aspecto a ser considerado, é que a religiosidade pode também atuar de forma preventiva nos desfechos em saúde. Estudos evidenciam que a prática regular de atividades religiosas reduz o risco de óbito em taxas que variam entre 25 e 30%^{12,13}.

A preocupação, enquanto profissionais da saúde, deve ser de que as pessoas enfermas sejam compreendidas em suas formas singulares de lidar com a doença, como também entender a influência dessas relações no processo de qualidade de vida desses pacientes⁵. Para alguns autores, o campo da qualidade de vida pode vir a se tornar um mediador entre o campo da saúde e o das questões religiosas e espirituais, o que pode facilitar o desenvolvimento de intervenções em saúde que tenham o embasamento na dimensão espiritual¹⁴.

A bioética, ponte entre a ciência e as humanidades¹⁵, é uma aplicação que se ocupa do uso correto das novas tecnologias na área das ciências médicas e da solução adequada dos dilemas morais por elas apresentados. Considera-se a autonomia como a necessidade de respeitar o direito do indivíduo à autodeterminação e às decisões que toma em relação aos cuidados de saúde

e de apoio social, desde que esse indivíduo possua a capacidade para fazê-lo. Já a beneficência, outro princípio bioético, consiste na necessidade de considerar os benefícios potenciais que podem resultar de uma intervenção em comparação aos riscos potenciais. A não maleficência é a necessidade de não causar dano ao indivíduo. O princípio da justiça envolve a propriedade natural das coisas, a liberdade contratual, a igualdade social e o bem estar coletivo entendido como equidade. Assim, cada pessoa deve ter suas necessidades atendidas, reconhecendo-se as diferenças e as singularidades¹⁶.

Os aspectos que envolvem as questões religiosas pessoais daquele a quem se cuidam, e como isso está embarcado no cuidado espiritual, necessita ser inseridos no entendimento da prática clínica do médico de forma mais ética. Neste sentido, o respeito aos valores do paciente é fundamental para o vínculo entre o profissional e o paciente¹⁶.

Desta forma, o presente estudo visou compreender melhor os sistemas de crenças e práticas religiosas e suas implicações éticas no contexto de saúde, pela percepção do paciente acerca desse tipo de abordagem, bem como observar a abordagem das necessidades espirituais na relação profissional de saúde-paciente de acordo com os princípios éticos e integralidade do cuidado em pacientes internados.

MÉTODO

Foi realizado um trabalho de cunho transversal e quantitativo, com pacientes da clínica médica e cirúrgica do Hospital das Clínicas de Marília no período de novembro de 2010 a abril de 2011.

Os pacientes foram esclarecidos pelos pesquisadores quanto aos objetivos do trabalho. Foram incluídos os pacientes acima de 18 anos, aptos clinicamente, capazes de compreender as perguntas realizadas e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos aqueles que não preenchiam os critérios de inclusão.

Foi utilizado um instrumento padrão que foi aplicado a todos os participantes do estudo. Esse questionário possuía 16 questões fechadas de múltipla escolha, que avaliaram os seguintes aspectos:

- Questões sobre dados demográficos e sociais: idade, sexo, escolaridade, estado civil, etnia, motivo da internação, renda familiar e religião;
- Índice de religiosidade: foi utilizada a versão em português da escala de religiosidade da Duke-DUREL¹⁷ que capta as três dimensões de religiosidade que mais se relacionam com desfechos em saúde: organizacional (RO), não organizacional, (RNO) e religiosidade intrínseca (RI). As questões 1 e 2 abordam RO e RNO, foram extraídos de grandes estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos e se mostraram relacionados os indicadores de saúde física, mental e suporte social. As questões 3, 4, 5, se referem a RI e são os três itens da escala de RI. 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.
- Abordagem da espiritualidade e integralidade do cuidado: duas questões sobre a influência da religião ou da espiritualidade no lidar com a saúde.

• Abordagem das necessidades espirituais e os princípios de ética na relação profissional: quatro questões avaliando se o paciente já foi questionado alguma vez sobre sua espiritualidade, como foi essa abordagem e se os princípios da bioética de autonomia, beneficência e não maleficência foi preservada.

Os dados obtidos foram tabulados em Excel e inseridos no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0 (SPSS inc.) e analisados mediante medidas resumo e tabelas de contingência.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Marília sob protocolo nº721/10 e foi participante do programa CREMESP (Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo) de Bolsas para Estudantes de Medicina na Área de Ética Médica.

RESULTADOS

Foram avaliados 132 pacientes. Entretanto, em virtude de falhas de preenchimento do questionário, que envolveram entrega de parte das questões em branco (21 questionários) e desistência da entrevista por realização de procedimento médico no momento da conversa (10 questionários), um total de 101 pacientes concluíram as fases do estudo.

Conforme dados identificados na tabela 1, a maioria dos entrevistados é do gênero feminino, o que vai de encontro à realidade

Tabela 1 – Dados sócio-demográficos do estudo (n =101).

Variáveis	n	%
Gênero, n (%)		
Masculino	26	(25,7)
Feminino	75	(74,3)
Estado civil, n (%)		
Solteiro	14	(13,9)
Casado	45	(44,5)
Desquitado	10	(9,90)
Viúvo	20	(19,8)
Amasiado	12	(11,9)
Escolaridade, n (%)		
Primeiro grau completo	33	(32,7)
Primeiro grau incompleto	28	(27,7)
Segundo grau completo	25	(24,7)
Segundo grau incompleto	7	(6,90)
Superior completo	3	(3,00)
Superior incompleto	5	(5,0)
Motivo do cuidado médico, n (%)		
Clínico	62	(61,4)
Cirúrgico	39	(38,6)
Religião, n (%)		
Católica	68	(67,3)
Evangélica	30	(29,7)
Ateu	2	(2,00)
Espírita	1	(1,00)

do serviço onde o estudo foi realizado. Outro importante dado a ser ressaltado é a avaliação concomitante de pacientes clínicos e cirúrgicos, realizado no intuito de atingir maior abrangência de sujeitos para o estudo.

Na tabela 2 evidenciam-se os altos níveis de religiosidade apresentado pelos sujeitos, sendo que 57,4% frequentavam semanalmente algum tipo de encontro religioso, 47,5% dedicavam diariamente algum tempo a atividades religiosas individuais e 93,0% consideravam que a religião/crenças influenciava na sua maneira de viver. Na interrelação com a saúde, demonstrado na tabela 3, 84,2% dos participantes acreditavam que “cuidar da saúde é também ser atendido nas suas necessidades espirituais/religiosas”, 81,1% consideravam que o profissional de saúde deveria reconhecer as crenças religiosas ou espirituais como parte do plano terapêutico, 76,7% considerava que “têm direito de ter suas necessidades espirituais/religiosas atendidas durante um atendimento médico ou internação” e 81,3% acreditavam que suas crenças religiosas os ajudavam a compreender e lidar com o processo de saúde-doença. Entretanto, mais de 86% nunca havia sido questionado sobre suas crenças em atendimentos médicos.

Tabela 2 – Aspectos religiosos dos pacientes avaliados.

	n	%
Com que frequência você vai a uma igreja, templo ou outro encontro religioso?	Mais de uma vez por semana	27 (26,7)
	Uma vez por semana	31 (30,7)
	Duas a três vezes por mês	15 (14,9)
	Algumas vezes por ano	20 (19,8)
	Uma vez por ano ou menos	6 (05,9)
Com que frequência você dedica o seu tempo às atividades religiosas, individuais, como preces, rezas, meditações, leitura da bíblia ou de outros textos religiosos?	Nunca	2 (02,0)
	Mais do que uma vez ao dia	19 (18,8)
Em minha vida, eu sinto a presença de Deus (ou do Espírito)	Diariamente	48 (47,5)
	Duas ou mais vezes por semana	9 (08,9)
	Uma vez por semana	7 (07,0)
	Poucas vezes por mês	10 (09,9)
As minhas crenças religiosas estão realmente por trás de toda a minha maneira de viver	Raramente ou nunca	8 (07,9)
	Totalmente verdade para mim	96 (95,0)
	Em geral é verdade	2 (02,0)
Eu me esforço muito para viver a minha religião em todos os aspectos da vida	Não estou certo	3 (03,0)
	Em geral não é verdade	0 (00,0)
	Não é verdade	0 (00,0)
Totalmente verdade para mim	Totalmente verdade para mim	85 (84,1)
	Em geral é verdade	9 (08,9)
	Não estou certo	3 (03,0)
Em geral não é verdade	Em geral não é verdade	4 (04,0)
	Não é verdade	0 (00,0)
	Totalmente verdade para mim	88 (87,2)
Em geral é verdade	Em geral é verdade	5 (04,9)
	Não estou certo	5 (04,9)
	Em geral não é verdade	3 (03,0)
Não é verdade	Não é verdade	0 (00,0)
	Totalmente verdade para mim	88 (87,2)

Tabela 3 – Avaliação da espiritualidade no cuidado em saúde.

	Sim	Não
Você considera que cuida da sua saúde? (n = 100)	98,10%	1,90%
Você acha que cuidar da sua saúde é também ser atendido nas suas necessidades espirituais durante a internação? (n = 94)*	84,20%	15,80%
Você acha que sua crença religiosa/espiritual lhe ajuda a lidar e enfrentar o processo de saúde/doença? (n = 91)*	81,30%	18,70%
Você acha que o profissional da saúde deve conhecer suas crenças religiosas? (n = 93)*	81,10%	18,90%
Você já foi questionado sobre suas crenças religiosas/espirituais por algum médico? (n = 89)*	13,10%	86,90%
Você já foi questionado sobre suas crenças religiosas/espirituais por profissionais da enfermagem? (n = 101)*	12,90%	87,10%
Você se sentiu respeitado durante a abordagem das suas crenças religiosas/espirituais? (n = 96)*	92,2%	7,80%
Você acredita que tem direito de ter suas necessidades espirituais/religiosas atendidas durante um atendimento médico ou internação? (n = 81)*	76,7%	23,30%

*Variação do “n” pois alguns pacientes não sabiam ou não responderam cada pergunta.

DISCUSSÃO

Há uma percepção atual de que a medicina técnico-científica vem cedendo espaço para um novo modelo de atenção. Aliado à abordagem dos aspectos biológicos, estão relacionadas às vertentes psicológicas e sociais do indivíduo^{18,19}.

Atualmente há inúmeras publicações sobre a relação entre saúde e espiritualidade, que reforçam o compromisso do médico em buscar alívio do sofrimento, prestando os cuidados necessários até mesmo quando medidas curativas já não são possíveis¹³.

Nos dias de hoje, a competência tem sido mais pela técnica objetiva do que com o cuidado pessoal com o paciente, o que vem dificultando a relação médico-paciente, fundamento ético e humano da medicina hipocrática²⁰⁻²².

É necessário que todo o exercício da medicina seja permeado pela ética. Sendo assim, a espiritualidade associa-se à execução da compaixão e presença na solidariedade, que nada mais são do que atos humanos morais^{23,24}.

No presente estudo, muitos pacientes consideram importante sua dimensão espiritual no processo saúde-doença e gostariam de receber apoio nesse sentido quando necessário, fato também demonstrado em outros estudos internacionais e nacionais^{25,26}. É papel do profissional de saúde facilitar essa assistência²⁶, respeitando os princípios da autonomia e beneficência.

Verificou-se que a maioria dos participantes percebia que a espiritualidade influenciava em sua saúde, resultado este evidenciado em diversas pesquisas que demonstram a influência positiva da espiritualidade na menor prevalência de transtornos mentais, maior qualidade de vida, maior sobrevida e menor tempo de internação^{12,26}.

Da mesma forma, os sujeitos do estudo parecem compreender a importância do aspecto religioso e espiritual na elaboração de seu plano terapêutico. Florence Nightingale, precursora da Enfermagem científica, trazia o legado de enxergar o ser humano de forma holística, ou seja, como um ser biopsíquico, social e espiritual, que transcende o aspecto físico, incluindo a dimensão espiritual

nos planos terapêuticos do cuidado em saúde^{27,28}.

Quando se observam as últimas pesquisas em cenários médicos, verifica-se claramente que o paciente, muitas vezes, anseia por essa abordagem e, em sua maioria, não se sente ofendido^{13,18,25}. Este apontamento vai de encontro aos dados do presente estudo, em que a grande maioria dos pacientes gostaria que fosse abordado esse assunto pelo profissional de saúde.

Autores apontam que a espiritualidade é uma dimensão humana na qual existe fenômenos, como a angústia espiritual, cabendo a toda equipe diagnosticar e tratar, de forma autônoma, a fim de obter um cuidado mais integral^{13,28}. Vale considerar que a avaliação da relação entre o paciente e sua religiosidade requer cuidado. Apesar da maioria dos estudos apontarem relações positivas, algumas pesquisas evidenciam também aspectos negativos. Estudos apontam a relação entre dúvidas e conflitos religiosos à maior mortalidade^{26,29}, além do fato do conflito religioso poder ser preditor de maiores taxas de depressão, estresse, fadiga e dor³⁰. Os sentimentos mais comuns presentes nos aspectos espirituais negativos envolvem pensamentos de que Deus está punindo, descontentamento espiritual e questionamento dos poderes divinos^{26,31}. Acredita-se que a discussão da relação entre fé, espiritualidade, doença, cura, saúde e ética não vai cessar tão cedo e talvez esteja apenas reiniciando. A busca de entendimento científico prossegue^{32,33}, por meio de laboratórios digitais sofisticados da neurobiologia, permeando também o leito de muitos pacientes crônicos³⁴. Ao se fazer a ponte entre a medicina e a espiritualidade, o médico deve identificar, coordenar e utilizar fontes de referência para o cuidado com o paciente³⁵.

Dessa forma, torna-se importante uma aproximação dos profissionais de saúde com o tema, uma vez que muito pouco se tem focado a questão da espiritualidade nos planos de cuidado. Muitos profissionais não se sentem a vontade para lidar com o tema talvez porque a maioria das universidades brasileiras não preparam seus estudantes para essa temática^{36,37}, conforme observado em estudo recente em que mais de 90% dos médicos disseram que a universidade não fornecia informações suficientes para o aluno³⁸. Nos dados do presente estudo, poucos pacientes já haviam sido questionados por seus médicos ou enfermeiros sobre o assunto, resultado compatível à pesquisa nacional que evidenciou que menos de 10% dos pacientes já haviam sido abordados sobre seus aspectos religiosos e espirituais³². Como limitação do estudo, pode-se apontar o delineamento transversal que não possui relação causa e efeito e não analisa desfechos clínicos. Da mesma forma, foram selecionados pacientes de um complexo hospitalar no interior de São Paulo que podem não representar as opiniões de outras localidades, apesar da semelhança dos achados com a literatura nacional e internacional^{2,32}.

CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram uma dicotomia entre os anseios dos pacientes sobre o tema espiritualidade/religiosidade e a conduta médica. Com os dados obtidos, pode-se considerar que muito pouco se tem focado nos planos de cuidado em relação à questão da espiritualidade.

O presente estudo pôde fornecer subsídios para uma proposta de abordagem que vise contemplar o indivíduo em sua integralidade e embasar os futuros profissionais de saúde a lidar com as crenças dos pacientes inferindo os princípios da ética na oferta do melhor cuidado.

REFERÊNCIAS

1. King DE, Bushwick B. Beliefs and attitudes of hospital inpatients about faith healing and prayer. *J Fam Pract.* 1994;39(4):349-52.
2. MacLean CD, Susi B, Phifer N, et al. Patient preference for physician discussion and practice of spirituality. *J Gen Intern Med.* 2003;18(1):38-43.
3. Ellis MR, Vinson DC, Ewigman B. Addressing spiritual concerns of patients: family physicians' attitudes and practices. *J Fam Pract.* 1999;48(2):105-9.
4. Suls J, Hothman A. Evolution of the biopsychosocial model: Prospects and challenges for health psychology. *Health Psychol.* 2004;23(2):119-25.
5. Levin JS, Larson DB, Puchalski CM. Religion and spirituality in medicine: research and education. *JAMA.* 1997;278(9):792-3.
6. Association of American Medical Colleges. Report III: contemporary issues in medicine: communication in Medicine. Washington, DC: Association of American Medical College; 1999.
7. Maugans TA, Wadland WC. Religion and family medicine: a survey of physicians and patients. *J Fam Pract.* 1991;32(2):210-3.
8. Lukoff D, Lu F, Turner R. Toward a more culturally sensitive DSM-IV. Psychoreligious and psychospiritual problems. *J Nerv Ment Dis.* 180(11):673-82.
9. Raja R. The role of religion and spirituality in healthcare. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004;14(8):453-4.
10. Miller WR, Thoresen CE. Spirituality, religion, and health. An emerging research field. *Am Psychol.* 2003;58(1):24-35.
11. Worthington EL Jr, Hook JN, Davis DE, et al. Religion and spirituality. *J Clin Psychol.* 2011;67(2):204-14.
12. Guimarães HP, Avezum A. O impacto da espiritualidade na saúde física. *Rev Psiq Clin.* 2007;34(Supl 1):88-94.
13. Peres MF, Arantes AC, Lessa PS, et al. A importância da integração da espiritualidade e da religiosidade no manejo da dor e dos cuidados paliativos. *Rev Psiquiatr Clín.* 2007;34(Supl 1):82-7.
14. Fleck MP, Borges ZN, Bolognesi G, et al. Development of WHO-QOL spirituality, religiousness and personal beliefs module. *Rev Saude Publica.* 2003;37(4):446-55.
15. Souza VC. Bioética e espiritualidade na sociedade pós-moderna desafios éticos para uma medicina mais humana. *Rev Bioethikos.* 2010;4(1):86-91.
16. Katona C, Chiu E, Adelman S, et al. World psychiatric association section of old age psychiatry consensus statement on ethics and capacity in older people with mental disorders. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;24(12):1319-24.
17. 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.
18. Larimore WL. Providing basic spiritual care for patients: should it be the exclusive domain of pastoral professionals? *Am Fam Physician.* 2001;63(1):36,38-40.
19. Panzini RG, Rocha NS, Bandeira DR, et al. Qualidade de vida e espiritualidade. *Rev Psiquiatr Clín.* 2007;34(Supl 1):105-15.
20. McCord G, Gilchrist VJ, Grossman SD, et al. Discussing spirituality with patients: a rational and ethical approach. *Ann Fam Med.* 2004;2(4):356-61.
21. Pessini L. Terminalidade e espiritualidade: uma reflexão a partir dos Códigos de Ética Médica brasileiros e leitura comparada de alguns países. *Mundo Saúde.* 2009;33(1):35-42.
22. Puchalski CM, Larson DB. Developing curricula in spirituality and medicine. *Acad Med.* 1998;73(9):970-4.
23. Krause N, Liang J, Shaw BA, et al. Religion, death of a loved one, and hypertension among older adults in Japan. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2002;57(2):S96-S107.
24. Fehring RJ, Miller JE, Shaw C. Spiritual well-being, religiosity, hope, depression, and other mood states in elderly people coping with cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1997;24(4):663-71.
25. 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.
26. Lucchetti G, Granero AL, Bassi RM, et al. Espiritualidade na prática clínica: o que o clínico deve saber? *Rev Soc Bras Clín Méd.* 2010;8(2):154-8.
27. Sá AC, Pereira LL. Espiritualidade na enfermagem brasileira: retrospectiva histórica. *Mundo Saúde.* 2007;31(2):225-37.
28. Cruz IC. As religiões afro-brasileiras: subsídios para o estudo da angústia espiritual. *Rev Esc Enferm USP.* 1994;28(2):125-36.
29. Pargament KI, Koenig HG, Tarakeshwar N, et al. Religious struggle as a predictor of mortality among medically ill elderly patients: a 2-year longitudinal study. *Arch Intern Med.* 2001;161(15):1881-5.
30. Sherman AC, Simonton S, Latif U, et al. Religious struggle and religious comfort in response to illness: health outcomes among stem cell transplant patients. *J Behav Med.* 2005;28(4):359-67.
31. Pargament KI, Smith BW, Koenig HG, et al. Patterns of positive and negative religious coping with major life stressors. *J Sci Study Relig.* 1998;37(4):710-24.
32. 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.
33. Koenig HG, Pargament KI, Nielsen J. Religious coping and health status in medically ill hospitalized older adults. *J Nerv Ment Dis.* 1998;186(9):513-21.
34. Drane J, Pessini L. O que é uma medicina mais humana? In: Drane J, Pessini L, (editores). *Bioética, medicina e tecnologia: desafios éticos na fronteira do conhecimento humano.* São Paulo: Centro Universitário São Camilo; 2005. p. 55-64.
35. Curlin FA, Chin MH, Sellergren SA, et al. The association of physician's religious characteristics with their attitudes and self-reported behaviors regarding religion and spirituality in the clinical encounter. *Med Care.* 2006;44(5):446-53.
36. Moreira-Almeida A, Lotufo Neto F, Koenig HG. Religiousness and mental health: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(3):242-50.
37. Lucchetti G, Granero A. Integration of spirituality courses in Brazilian medical schools. *Med Educ.* 2010;44(5):527.
38. 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.

Transtorno de estresse pós-traumático em vítimas de violência*

Posttraumatic stress disorder in victims of domestic violence

Graziele Vidoto Cervantes¹, Fabiana Schuelter-Trevisol², Luciano Kurtz Jornada³

*Recebido do Curso de Graduação da Universidade do Sul de Santa Catarina. Tubarão, SC.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A violência urbana tem crescido exponencialmente no mundo e além do impacto social, há o impacto emocional causado. O objetivo deste estudo foi identificar os sinais e sintomas sugestivos do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) em vítimas de violência e sua associação com fatores individuais e relacionados ao crime.

MÉTODO: Estudo transversal. Os dados foram coletados a partir da ficha de notificação de violência doméstica, sexual ou outras violências do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) da 20ª Gerência de Saúde do Estado de Santa Catarina, entre janeiro de 2009 a julho de 2011. Foram incluídas vítimas maiores de 18 anos, ambos os sexos, sendo excluídas as que sofreram violência em um período inferior a quatro semanas e as lesões autoprovocadas. As vítimas foram contatadas para aplicação do questionário *Checklist-Civilian Version* para a identificação de sinais e sintomas sugestivos de TEPT.

RESULTADOS: Participaram do estudo 89 vítimas de violência, com predomínio de sinais e sintomas sugestivos do TEPT em 49,4% dos entrevistados. As vítimas eram na maioria mulheres, jovens, sendo que 89,9% sofreram agressões físicas. Os crimes continuados apresentaram maior presença dos critérios C ($p = 0,04$) e D ($p = 0,03$) do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-IV), e o critério D também apresentou tendência de associação com violência sexual ($p = 0,05$).

CONCLUSÃO: A alta prevalência indicativa do TEPT relacionado à violência serve como importante alerta social e de saúde pública.

Descritores: Crimes, Violência, Vítimas, Transtorno de estresse pós-traumático.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Urban violence has grown exponentially in the world and, besides the social impact, there is also emotional impact involved. The objective of this study was to identify the symptoms and signs of posttraumatic stress disorder (PTSD) in victims of violence and their associations with individual and crime-related factors.

METHOD: We conducted a cross-sectional study. Data were collected from the Information System for Notifiable Diseases (SINAN) of the 20th Regional Department of Health of the State of Santa Catarina for domestic, sexual or other violence, between January 2009 and July 2011. Male and female victims of domestic violence, sexual assault and other forms of violence, over 18 years, were included in the survey. Self-inflicted violence and violence experienced less than four weeks before were exclusion criteria. The PTSD Checklist-Civilian Version was administered to a group of victims of violence in order to identify symptoms and signs suggestive of PTSD.

RESULTS: Eighty-nine victims of violence participated in the study, with symptoms and signs suggestive of PTSD in 49.4% of the respondents. Most victims were young women, and 89.9% had suffered physical abuse. The continuing violence was positively associated with the presence of criterion C ($p = 0.04$) and D ($p = 0.03$), of the DSM-IV criteria. Criterion D also showed a tendency of association with sexual violence ($p = 0.05$).

CONCLUSION: The high prevalence of violence-related PTSD serves as an important warning for public health and social welfare.

Keywords: Crimes, Victims, Violence, Posttraumatic stress disorder.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a violência como qualquer ato de força física ou do poder, real ou em ameaça, de maneira intencional contra outra pessoa, grupo ou comunidade e também a si própria que resulte ou possa resultar em lesão física, psicológica, deficiência de desenvolvimento, privação ou morte¹. Estima-se que no ano de 2000, cerca de 1,6 milhões de pessoas perderam suas vidas devido à violência em todo o mundo¹. O número de homicídios e suicídios aproxima-se de 120.000 e 55.000 casos anuais no mundo, respectivamente, e o Brasil dentre outros países, destaca-se por possuir as maiores taxas de homicídio (proporcional por habitantes)². Relatos científicos afirmam que as agressões possuem forte associação com alguns transtornos psiquiátricos, dentre elas o abuso de substâncias, drogas ilícitas, depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)^{3,4}.

Exposições a eventos traumáticos são muito frequentes ao longo da vida, afetando até 90% da população geral, principalmente os

1. Graduada em Medicina pela Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil.

2. Doutora em Ciências da Saúde Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Professora do Programa de mestrado em Ciências da Saúde e do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Vice-Coordenadora do Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Tubarão, SC, Brasil.

3. Psiquiatra. Doutor em Ciências da Saúde Universidade do Estado de Santa Catarina (UNESC); Professor do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Tubarão, SC, Brasil.

Apresentado em 30 de outubro de 2012.

Aceito para publicação em 01 de abril de 2013.

Endereço para correspondência:

Profa. Dra. Fabiana Schuelter-Trevisol

Avenida José Acácio Moreira, 787 – Bairro Dehon

88704-900 Tubarão, SC.

Fone (48) 3631-7239

E-mail: fastrevisol@gmail.com

homens⁵. No entanto, o desenvolvimento de TEPT é variável, chegando ao patamar de aproximadamente 7% ao longo da vida nos Estados Unidos, pois depende de fatores sociais, individuais e genéticos tais como: idade, escolaridade, religião, personalidade, a maneira de lidar com os problemas e sentimentos e história prévia de transtornos mentais^{6,7}. O desenvolvimento de TEPT também está associado a repercussões extracerebrais, incluindo aumento periférico de citocinas pró-inflamatórias e suas repercussões cardiovasculares⁸.

Diante da alta prevalência do TEPT, prejuízos sociais, econômicos e à saúde física e mental de pessoas que confrontam situações peculiares como assaltos, tempestades e sequestros⁹, que o presente estudo teve como objetivo rastrear o TEPT em pessoas vítimas de diversos tipos de violência, demonstrando assim sua gravidade e dimensão como causa do desenvolvimento de doenças psiquiátricas.

MÉTODO

Estudo observacional com delineamento transversal. Foram estudados os registros de vítimas de violência processados junto ao Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), que compreende as notificações compulsórias realizadas na 20ª Regional de Saúde, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), Secretaria de Saúde e as Delegacias e Departamentos Específicos.

Foram incluídas as vítimas de violências notificadas no período entre 1º de janeiro de 2009 e 31 de julho de 2011, residentes na cidade de Tubarão (SC), maiores de 18 anos e que aceitaram participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídas aquelas que sofreram violência no período inferior a quatro semanas da realização da coleta dos dados e as agressões autoprovocadas.

As variáveis do estudo foram extraídas da ficha de notificação de violência física, sexual ou outras violências sendo elas: dados da vítima (sexo, idade, ocupação, escolaridade, raça); características das agressões (local de ocorrência, crime continuado, tipo de agressão, meio de agressão, consequências e parte do corpo lesada); e também do agressor (sexo, parentesco com a vítima e uso abusivo de álcool no momento da agressão). As vítimas foram contatadas pelos pesquisadores, pessoalmente ou por telefone, com a interlocução da enfermeira da 20ª Gerência de Saúde para aplicação do *Checklist-Civilian Version* ou PCL-C¹⁰.

Quando comparada a outras escalas, como a de Mississippi, *Structured Clinical Interview for DSM-III-R* (SCID) e a *Clinician Administered PTSD Scale* (CAPS), a PCL-C demonstrou uma sensibilidade e especificidade altas ou até equivalentes. No entanto, sua escolha também foi favorecida pela capacidade de ser autoaplicativa, de identificar a prevalência e gravidade do TEPT, dependendo do modo de aplicação da escala e do tempo do aparecimento dos sintomas¹¹.

O PCL-C avalia 17 sintomas para o diagnóstico do TEPT, que contemplam os critérios diagnósticos do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-IV)¹² sendo eles: A) Ter um ou mais confrontos, vivências ou testemunhos da vítima com algum evento estressor traumático. B) Aparecimento de uma tríade psicopatológica desencadeada pelo trauma composta por (re)experiência do fator estressor; C) Esquiva dos estímulos asso-

ciados a ele ou entorpecimento afetivo; D) excitabilidade autonômica aumentada; E) Os sintomas devem permanecer por mais de quatro semanas e causar à vítima sofrimento ou prejuízo no âmbito social, ocupacional ou outras áreas importantes de sua vida. O questionário PCL-C possui 17 perguntas com pontuação que varia de 1 a 5 (1- nada, 2- um pouco, 3- médio, 4- bastante, 5- muito) que revela a gravidade em que tais sinais e sintomas se apresentavam no mês anterior ao preenchimento do questionário. Aquelas perguntas que obtenham pontuação maior que três, indicam relevância clínica⁹.

As perguntas 1 a 5 referiam-se a fatos que promovam uma (re) experiência do fator traumático, tais como recordações aflitivas, imagens, sonhos ou *flashbacks* que se manifestam de maneira recorrente e intrusiva promovendo uma resposta de raiva, medo ou culpa da vítima¹⁰. Quando uma ou mais destas perguntas foram relevantes (pontuação igual ou superior a três), constatou-se a presença do critério B⁹.

Aquelas enumeradas de 6 a 12 investigaram a presença do entorpecimento afetivo ou “anestesia emocional”. Compreende a incapacidade de sentir prazer com as atividades cotidianas, que antes lhes proporcionavam satisfação e a esquiva de pensamentos, lugares, conversas ou atividades que possam ativar as recordações do trauma. A presença de três ou mais perguntas com pontuação necessária (maior ou igual a três) relacionam-se ao critério C¹².

As questões 13 a 17 avaliaram a excitabilidade autonômica, como a insônia, irritabilidade ou surtos de raiva, dificuldade de concentração, hipervigilância ou resposta exagerada a estímulos externos frente ao receio de um novo acontecimento traumático. A presença de duas ou mais questões relevantes foram indicativas do critério D¹². A presença da tríade psicopatológica avaliada por este instrumento, e dos critérios A e E sugerem diagnóstico de TEPT.

Os resultados coletados foram inseridos em um banco de dados, criado para este estudo, com auxílio do programa Epidata versão 3.1 (EpiData Association, Odense, Denmark), de domínio público, e a análise estatística foi feita com o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS for Windows v 18; Chicago, IL, USA). Utilizou-se a epidemiologia descritiva para apresentação dos dados e a associação entre as variáveis de interesse foi obtida pelo teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, quando apropriado, com intervalo de confiança de 95%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina sob registro 10.628.4.01. III/2010.

RESULTADOS

Um total de 24 indivíduos, 27% dos participantes não foi localizado ou se recusaram a participar da pesquisa. Estudou-se 89 pessoas vítimas de violência, sendo 56,9% do sexo feminino. A faixa etária variou entre 17 e 76 anos de idade, com média de 35,2 ± 11,8 anos. O gráfico 1 apresenta a prevalência encontrada dos critérios necessários para o rastreamento do TEPT de acordo com DSM-IV. Os sinais e sintomas compatíveis com os critérios do TEPT foram detectados em 44 (49,4%) vítimas, de acordo com os parâmetros do DSM-IV e os sintomas com importância clínica estiveram presentes em 100% dos entrevistados, variando de 2 a 16 sintomas.

A tabela 1 apresenta os dados das vítimas de violência e sua associação com o TEPT. Não houve associação estatisticamente significativa entre o preenchimento dos critérios para TEPT com sexo, idade, cor da pele, escolaridade, ocupação e presença de deficiência. A análise criminal demonstrou prevalência de agressões físicas em 91,9% das ocorrências, coexistindo com outros tipos de agressões em 19,1%, porém sem significância estatística com o TEPT. Associando-se o tipo de agressão com o sexo da vítima, constatou-se que apenas mulheres sofreram violência sexual (100%) e que 61,3% delas foram vítimas de agressões físicas. A tabela 2 apresenta os dados sobre a violência e sua associação com TEPT.

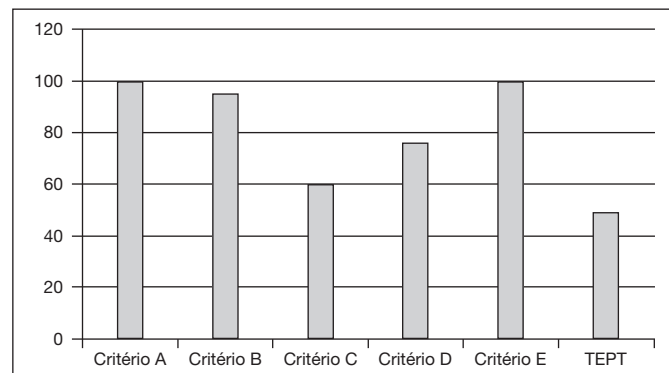


Gráfico 1 – Critérios segundo DSM-IV para definição do transtorno do estresse pós-traumático (TEPT).

Tabela 1 – Características das vítimas de violência e sua associação com o TEPT (n = 89).

Variáveis	Total n (%)	TEPT n (%)	Valor de p*
Sexo			0,2
Masculino	36 (40,4)	15 (41,7)	
Feminino	53 (59,6)	29 (54,7)	
Idade (anos)			0,9
17-29	38 (42,7)	19 (50,0)	
30-39	21 (23,6)	12 (57,1)	
40-49	21 (23,6)	9 (42,9)	
50-59	6 (6,7)	3 (50,0)	
> 60	3 (3,4)	1 (33,3)	
Cor da pele			0,4
Branco	74 (83,1)	35 (47,3)	
Não brancos	15 (16,9)	9 (60,0)	
Escolaridade (anos) (n = 80)			0,1
0-8	44 (55,0)	26 (59,1)	
>8	36 (45,0)	15 (41,7)	
Ocupação (n = 54)			0,8
Estudante	1 (1,8)	-	
Desempregado	8 (14,8)	3 (37,5)	
Assalariado	14 (25,9)	6 (42,9)	
Autônomo	26 (48,2)	13 (50,0)	
Aposentado	5 (9,3)	3 (60,0)	
Deficiência (n = 13)			0,5**
Física	2 (15,4)	2 (100,0)	
Mental	11 (84,6)	7 (63,6)	

TEPT = transtorno do estresse pós-traumático.

*teste de Qui-quadrado de Fisher; **Prova Exata de Fisher (IC 95%).

Com relação ao agressor, constatou-se que 77,4% deles eram do sexo masculino e 55,1% eram desconhecidos ou não possuíam vínculos afetivos com a vítima. O número de agressores e o uso de álcool por parte destes também não estiveram associados ao quadro de TEPT, conforme dados apresentados na tabela 3. Entretanto, quando as vítimas reportavam história prévia de violência houve associação com os critérios C e D, p = 0,04 e p = 0,03, respectivamente. A violência sexual apresentou tendência de associação com o critério D (p = 0,05). Com relação ao desfecho do caso, 62,9% das vítimas foram encaminhadas ao acompanhamento ambulatorial e 94,4% delas tiveram alta na evolução.

Tabela 2 – Características da violência e sua associação com TEPT (n = 89)***.

Características	Total n (%)	TEPT n (%)	Valor de p*
Agressões Anteriores			0,8
Sim	33 (42,3)	15 (45,5)	
Não	45 (57,7)	23 (51,1)	
Local das agressões			0,8
Residência	40 (47,6)	19 (47,5)	
Via pública	39 (46,5)	21 (53,8)	
Local de trabalho	5 (5,9)	2 (40,0)	
Tipo de violência			
Física	80 (91,9)	39 (48,8)	0,5
Sexual	7 (8,1)	3 (42,9)	0,7**
Meio de agressão			0,5
Força física	63 (71,6)	33 (54,1)	
Objeto perfurocortante	7 (7,9)	2 (33,3)	
Envenenamento	4 (4,6)	3 (75,0)	
Arma de fogo	9 (10,2)	4 (44,4)	
Outros	5 (5,7)	2 (40,0)	
Consequências			0,8
Não houve	71 (88,8)	35 (49,3)	
Tentativa de suicídio	7 (8,8)	4 (57,1)	
Estresse pós-traumático	2 (2,4)	1 (50,0)	
Partes do corpo atingidas			0,8
Cabeça	35 (47,95)	17 (48,6)	
Tórax	6 (8,2)	3 (50,0)	
Abdômen	3 (4,1)	1 (33,3)	
Membros superiores	8 (10,9)	4 (50,0)	
Membros inferiores	3 (4,1)	1 (33,3)	
Genitálias	4 (5,5)	3 (75,0)	
Múltiplas partes	14 (19,2)	9 (64,3)	

TEPT = transtorno do estresse pós-traumático.

*teste de Qui-quadrado de Fisher; **Prova Exata de Fisher (IC 95%); ***Algumas fichas de notificação tinham dados faltantes.

Tabela 3 – Características do agressor e sua associação com TETP** (n = 89).

Características	Total n (%)	TEPT n (%)	Valor de p*
Número de agressores envolvidos			0,7
Um	60 (72,3)	28 (46,3)	
Dois ou mais	23 (27,7)	13 (56,5)	
Uso associado de álcool			0,9
Sim	24 (38,1)	12 (50,0)	
Não	39 (61,9)	19 (48,7)	

TEPT = transtorno do estresse pós-traumático.

*teste de Qui-quadrado de Fisher; **Algumas fichas de notificação tinham dados faltantes.

DISCUSSÃO

O presente estudo identificou um alto índice (49,4%) de sintomas indicativos do TEPT, assim como de sintomas com relevância clínica entre os participantes, confirmando que há grande variabilidade do predomínio do transtorno em crimes de violência. Na literatura nacional, foram encontradas somente duas pesquisas com metodologia semelhante a este estudo. O mais próximo, ocorreu no Centro de Atendimento à Vítima do Crime (CEVIC), em Florianópolis (SC), que identificou a presença de TEPT em 63,4% das vítimas de violência⁹. O segundo, em uma Unidade de Saúde de Porto Alegre, a prevalência encontrada foi de 59,3% entre as vítimas¹³. Estas taxas muito superiores ao já mencionados 7% ao longo da vida e ao mesmo tempo também inferiores a 100%, possivelmente tenham relação com os complexos mecanismos de modulação de formação e extinção e memória, descritos por Fiorenza e col.¹⁴.

O TEPT pode ser duas vezes mais comum em mulheres e raramente se desenvolve em homens¹⁵, provavelmente por maior dificuldade das mulheres em lidar com pensamentos e sentimentos, além de maior associação entre o sexo feminino e os transtornos psiquiátricos¹. Apesar da diferença percentual entre os sexos, no presente estudo não houve associação estatisticamente significativa entre sexo e o TEPT. O presente estudo confirma a prevalência expressiva de violência sexual em mulheres e também de sintomas relacionados à raiva e agressividade (critério D). No entanto, contradiz a informação sobre as agressões físicas, pois neste caso, o predomínio do sexo feminino se manteve. Acredita-se que a maior procura de assistência à saúde realizada pelas mulheres e pelo respaldo dado às vítimas de agressões sexuais que a 20^a. Gerência de Saúde e outras instituições promovem possa explicar esse achado.

Breslau e col. concluíram que exposições prévias a agressões podem predispor ao TEPT¹⁶. Este estudo não resultou nesse dado, porém demonstrou relação com o entorpecimento afetivo e excitabilidade autonômica (Critérios C e D), sintomas estes que compõem a tríade psicopatológica do transtorno. O predomínio da hostilidade e raiva foi encontrado no estudo de Orth e Wieland¹⁷ e podem indicar uma forma protetora de reagir ao trauma ou a vulnerabilidade, sugerindo transtornos psicológicos em desenvolvimento¹⁸. Cabe também salientar que por se tratar de estudo transversal e com adultos, não foi avaliado na presente pesquisa, a história de abusos na infância, que sabidamente está associada a repetição de violência e TEPT na vida adulta¹⁹.

Um maior índice de TEPT em adultos jovens por estarem mais expostos a situações de violência, bem como a maior prevalência em pessoas de raça negra (possível viés socioeconômico) também foi relatado por Javidi e Yadollahie²⁰. Os dados deste estudo demonstraram que apesar de a idade não ter associação estatisticamente significativa com o TEPT, as proporções do transtorno são maiores nos jovens e adultos jovens e a raça negra também foi predominantemente relacionada ao TEPT. Entretanto, destacam-se altos índices de desenvolvimento do TEPT em vítimas da raça branca. Acredita-se que tal constatação é resultante da característica populacional estudada, uma vez que a região foi colonizada por população europeia, e estima-se que mais de 90% da população seja composta por indivíduos de cor da pele branca.

Além disso, talvez o maior nível socioeconômico e educacional possa favorecer na busca por atendimento junto à rede de saúde e segurança pública, organizações que alimentam o banco de dados do SINAN.

Um total de 27% dos participantes não foi localizado ou se recusaram a participar do estudo. Vários fatores podem ter influenciado estas perdas no estudo, incluindo desde receio ou vergonha em compartilhar o evento traumático, até descrença na assistência às vítimas. Por questões metodológicas e éticas estes fatores não puderam ser averiguados.

Objetivou-se com esse estudo a demonstração da estimativa de risco das vítimas de violência a desenvolver os sinais e sintomas relacionados ao TETP e suas associações com fatores predisponentes e socioeconômicos. No entanto, acredita-se que a ausência de dados com significância estatística tenha ocorrido pelo pequeno tamanho amostral e pelo grande número agressões autoprovocadas (critério de exclusão neste estudo), além da dificuldade em localizar as vítimas com os endereços e telefones fornecidos. Vale ressaltar que a notificação compulsória da violência iniciou em 2009, o que também contribui para uma redução de casos que pudessem ser investigados no período em estudo.

Para diagnóstico definitivo do TEPT torna-se necessário a entrevista clínica com profissional capacitado. Por isso, os dados de prevalência de TEPT encontrados no presente estudo são relativos aos sinais e sintomas sugestivos com base no PCL-C utilizado, não sendo possível com este instrumento o diagnóstico definitivo de TEPT.

CONCLUSÃO

Aproximadamente metade das vítimas de violência apresentou o desenvolvimento do TEPT, porém sem significância estatística ao se relacionar o transtorno com dados demográficos e socioeconômicos das vítimas, características criminais e do agressor. Todos os participantes apresentaram ao menos dois sintomas com relevância clínica para o TEPT. Pessoas com histórico positivo para agressões passadas apresentaram significativamente os critérios C e D, e pessoas que sofreram violência sexual apresentaram tendência de associação com o critério D.

REFERÊNCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la violencia y la salud: resumen. Washington, D.C; 2002. Disponível em: www.who.int [17 de julho de 2011].
2. Organização Pan-Americana de Saúde. Impact of violence on the health of the populations in the Americas. CD44/15. Washington, D.C; 2003. Disponível em: www.paho.org. [20 de julho de 2011].
3. Quitete B, Paulino B, Hauck F, et al. Transtorno de estresse pós-traumático e uso de drogas ilícitas em mulheres encarceradas no Rio de Janeiro. *Rev Psiquiatr Clín.* 2012;39(2):43-7.
4. Oram S, Trevillion K, Feder G, et al. Prevalence of experiences of domestic violence among psychiatric patients: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2013;202:94-9.
5. Astur R, St Germain S, Tolin KD, et al. Hippocampus function predicts severity of post traumatic stress disorder. *Cyberpsychol Behav.* 2006;9(2):234-40.
6. Wofford K, Hertzberg M, Vacchiano C. The perioperative implications of posttraumatic stress disorder. *AANA J.* 2012;80(6):463-70.

7. Johansen VA, Wahl AK, Eilertsen DE, et al. Prevalence and predictors of post-traumatic stress disorder (PTSD) in physically injured victims of non-domestic violence. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007;42(7):583-93.
8. Gola H, Engler H, Sommershof A, et al. Posttraumatic stress disorder is associated with an enhanced spontaneous production of pro-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells. *BMC Psychiatry.* 2013;29(1):13-40
9. Michels AM. Transtorno de estresse pós-traumático em vítimas de crime atendidas no centro de atendimento à vítima do crime de Florianópolis. [Mestrado]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina: Pós-Graduação em Saúde Pública; 2008. p. 99.
10. Berger W, Mendlowicz MV, Souza WF, et al. Equivalência semântica da versão em português da Post-Traumatic Stress Disorder Checklist – Civilian Version (PCL-C) para rastreamento do transtorno de estresse pós-traumático. *Rev Psiquiatr.* 2004;26(2):167-75.
11. Passos RBF, Figueira I, Mendlowicz MV, et al. Exploratory factor analysis of the Brazilian version of the Post-Traumatic Stress Disorder Checklist: civilian version (PCL-C). *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(2):155-61.
12. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais DSM – IV – TR. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000. p. 404-12.
13. Stein AT, De Carli E, Casanova F, et al. Transtorno de estresse pós-traumático em uma unidade de saúde de atenção primária. *Rev Psiquiatr RS.* 2004;26(2):158-66.
14. Fiorenza NG, Rosa J, Izquierdo I, et al. Modulation of the extinction of two different fear-motivated tasks in three distinct brain areas. *Behav Brain Res.* 2012;232(1):210-6.
15. Sartor CE, McCutcheon VV, Pommer NE, et al. Common genetic and environmental contributions to post-traumatic stress disorder and alcohol dependence in young women. *Psychol Med.* 2011;41(7):1497-505.
16. Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, et al. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: The 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(7):626-32.
17. Orth U, Wieland E. Anger, hostility, and posttraumatic stress disorder in trauma exposed adults. *J Consult Clin Psychol.* 2006;74(4):698-706.
18. Panasetis P, Bryant RA. Peritraumatic versus persistent dissociation in acute stress disorder. *J Trauma Stress.* 2003;16(3):563-6.
19. Graham-Bermann SA, Castor LE, Miller LE, et al. The impact of intimate partner violence and additional traumatic events on trauma symptoms and PTSD in preschool-aged children. *J Trauma Stress.* 2012;25(4):393-400.
20. Javidi H, Yadollahie M. Post-traumatic stress disorder. *Int J Occup Environ Med.* 2012;3(1):2-9.

Síndrome da lise tumoral: uma revisão para o clínico*

Tumor lysis syndrome: a review for the clinician

Fernando Sabia Tallo¹, Leticia Sandre Vendrame², Renato Delascio Lopes³, Antonio Carlos Lopes⁴

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

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As possibilidades terapêuticas para o câncer cresceram muito nos últimos anos. A possibilidade de urgências relacionadas aos pacientes sobreviventes em tratamento do câncer vem crescendo muito. A síndrome da lise tumoral (SLT) é uma emergência oncológica metabólica que exige do médico emergencista uma abordagem específica e adequada. O objetivo deste estudo foi rever o assunto e trazer aspectos atuais de seu tratamento.

CONTEÚDO: A SLT é uma emergência oncológica que nos últimos anos vem sendo associada com um número cada vez maior de tipos de câncer. Avaliar seus fatores de risco e promover adequada profilaxia pode diminuir sua incidência. As consequências da SLT são um conjunto de anormalidades metabólicas: hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hipercalemia, além de lesão renal aguda, insuficiência cardíaca, retenção volêmica e efeitos neuromusculares, neurológicos e gastrointestinais que devem ser prontamente diagnosticados e tratados pelo médico emergencista.

CONCLUSÃO: A SLT é uma emergência que pode levar a morte ou prejudicar muito a possibilidade do paciente receber a terapia citotóxica. Dessa forma é fundamental o rápido alívio dos sintomas e a rápida correção das suas alterações metabólicas.

Descritores: Medicina de emergência, Síndrome da lise tumoral.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The therapeutic possibilities for cancer increased greatly in recent years. The possibility of emergencies related to patients surviving cancer treatment has been increasing. The tumor lysis syndrome (TLS) is a metabolic oncologic emergency that requires the emergency physician to have a specific and adequate approach. This study aimed at reviewing the theme and bringing current aspects for its treatment.

CONTENTS: TLS is an oncologic emergency that in recent years has been associated with an increasing number of cancer types. Assessing its risk factors and promoting appropriate prophylaxis can decrease its incidence. The consequences of TLS are a set of metabolic abnormalities: hyperphosphatemia, hypocalcemia, hyperuricemia, hyperkalemia, and acute kidney injury, heart failure, volume retention, replacement, and neuromuscular, neurological and gastrointestinal effects that should be promptly diagnosed and treated by the emergency physician.

CONCLUSION: Clinical TLS is an emergency that can lead to death or can severely impair the possibility of patients receiving an adequate cytotoxic therapy. Thus, rapid relief of symptoms and prompt correction of all metabolic alterations related to TLS are mandatory.

Keywords: Emergency medicine, Tumor lysis syndrome.

INTRODUÇÃO

Com o grande crescimento do arsenal terapêutico disponível para o tratamento dos mais diversos tipos de câncer nos últimos anos uma situação clínica que envolva emergência oncológica, relacionada à terapêutica do câncer, é frequente. Antes da assistência do especialista o médico da emergência pode ser requisitado a realizar os primeiros atendimentos. Com o aumento das oportunidades de tratamento dos vários tipos de câncer e aumento na taxa de sobrevivência isso pode se tornar cada vez mais frequente e exigir do médico emergencista o conhecimento específico. Nesse cenário, o clínico deve estar familiarizado com as emergências oncológicas como a síndrome da lise tumoral (SLT) que podem levar o paciente a morte e outros desfechos primários¹.

O objetivo deste estudo foi rever os aspectos atuais nos cuidados avaliativos e tratamento de pacientes com SLT.

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME DA LISETUMORAL

A SLT é uma emergência oncológica metabólica provocada por uma lise celular aguda com liberação de produtos intra-

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 21 de maio 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

celulares (ácido úrico, fosfato, cálcio, potássio) prejudicando a homeostase^{2,3}, está muito associada ao efeito do tratamento quimioterápico e radioterápico, mas também pode ser espontânea. Esse termo refere-se à síndrome sem relação com terapia citotóxica. Anteriormente era muito relacionada às malignidades hematológicas e as leucemias linfoblásticas agudas, nos últimos anos vêm sendo observada em tumores sólidos⁴⁻⁸. O tratamento de melanomas metastáticos também pode provocar a incidência da síndrome^{9,10}. Acredita-se que sua ocorrência deve-se ao aumento da disponibilidade da terapia citotóxica e ausência da utilização da profilaxia para a síndrome¹¹. Não há até esse momento uma classificação universalmente aceita para a SLT¹² (Tabelas 1 e 2, Quadro 1).

Tabela 1 – Critérios para síndrome da lise tumoral laboratorial¹².

Ácido úrico	≥ 8 mg/dL ou 25% maior que o valor basal
Potássio	≥ 6 mEq/L ou 25% maior que o valor basal
Fosfato	≥ 4,5 mg/dL em adultos, > 6,5 mg/dL em criança ou 25% maior que a linha de base
Cálcio	≤ 7 mg/dL ou 25% menor que o valor basal

Critérios para 3 dias antes, até 7 dias depois do tratamento.

Tabela 2 - Critérios para síndrome da lise tumoral clínica¹².

Arritmia cardíaca ou morte súbita
Convulsões
Olígúria ou aumento de 0,3 mg/dL de creatinina

Critérios laboratoriais com uma ou mais complicações clínicas.

Quadro 1 – Definição da síndrome da lise tumoral.

Malignidades com baixo risco de SLT ^{15,16} Meduloblastoma, carcinoma de mama, carcinoma gastrointestinal, Rbdomiossarcoma carcinoma de vulva, Carcinoma de ovário, Timoma Sarcoma de tecidos moles, Seminoma metastático, Melanoma, Neoplasia de próstata, Hepatoblastoma, Hepatocarcinoma, Carcinoma de cólon Feocromocitoma
Malignidades com risco moderado Com terapia definitiva Mieloma múltiplo Carcinoma de mama tratado Com terapia hormonal/quimioterapia Ovário células germinativas Carcinoma de pulmão - pequenas células Neuroblastoma
Malignidades com alto risco de SLT Hematológicas de alto grau (por exemplo, linfoma não-Hodgkin de alto grau, leucemia mieloide e linfóide agudas, linfoma de Burkitt)

SLT = síndrome da lise tumoral.

FATORES DE RISCO

Além dos fatores de risco relacionados aos tumores (Tabela 3), tamanho, grande dispersão metastática e orgânica, envolvimento da medula óssea, sensibilidade a terapia metastática, fases da terapia com alta intensidade do efeito citotóxico o estado de saúde prévio do paciente também é um fator de risco para o desenvolvimento da DLT¹³. Pacientes em vigência de desidratação, hipoten-

so, com nefropatias prévias, oligúria, urina ácida, relacionam-se com risco aumentado para o desenvolvimento da SLT¹⁴.

Tabela 3 – Riscos de síndrome da lise tumoral¹¹.

Critérios Laboratoriais	Critérios Clínicos
≥ 2 das anormalidades metabólicas ocorrendo simultaneamente dos 3 dias anteriores até os 7 dias seguintes de início do tratamento	Convulsões Disfunção renal – elevação da creatinina Arritmia
Acido úrico > 8,0 mg/dL (475,8 µmol/L)	Morte
Cálcio > 6,0 mmol/L	Qualquer quadro de hipocalcemia sintomática é considerado diagnóstico
Potássio > 1,5 mmol/L (4,5 mg/dL), ou > 2,5 mmol/L (6,5 mg/dL) na criança	
Ca íon < 1,12 mg/dL (0,3 mmol/L)	

K = potássio; P = fósforo; Caion = cálcio iônico.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

As manifestações da SLT¹⁸ são mais frequentes, 48 a 72h depois do início do tratamento do câncer (Quadro 2). A hipercalemia costuma ser a manifestação mais precoce da síndrome.

Quadro 2 – Dados da anamnese fundamentais da síndrome da lise tumoral.

Tempo de início dos sintomas do câncer
Presença de sintomas abdominais (distensão, dor)
Sintomas e sinais urinários (disúria, hematúria, dor)
Sintomas de hipercalemia, fraqueza, paralisia
Sintomas de hipocalcemia: náuseas, convulsões, alterações do nível de consciência, espasmos, arritmias, síncope, letargia, edemas
Lesão renal aguda: sinais e sintomas de uremia
Deposição de fosfato de cálcio (prurido, artrite, irite, gangrenas)

Um perfil bioquímico e ácido básico é essencial: sódio, cloro, fosfato, potássio, bicarbonato, gasometrias, ácido úrico, creatinina, desidrogenase láctica. Exames de imagem serão solicitados conforme particularidades da anamnese radiografias de tórax, tomografias de abdômen e peritônio (caso haja lesão renal aguda). Seguimento com destaques para monitorização cardíaca e de débito urinário.

HIPERURICEMIA

Normalmente inicia-se 48 a 72h e é causada pelo aumento do catabolismo de ácidos nucléicos e liberação de metabólitos da purina pela lise celular provocada pela quimioterapia¹⁹. A via final é a metabolização da xantina pela xantina oxidase em ácido úrico. A excreção normal diária de ácido úrico é renal em torno de 500 mg, no pH tubular (5,0)²⁰, é muito pouco solúvel e pode formar cristais provocando obstruções com razão ácido úrico creatinina maior que 1.

HIPERCALEMIA

Acredita-se que devido ao estresse sobre o metabolismo celular além da quimioterapia e ou radioterapia e diminuições dos níveis de ATP haja extravasamento precoce de potássio celular antes de

a lise celular ser completada. Por esse motivo a elevação precoce dos níveis de potássio sérico muito antes (12 a 24h depois da quimioterapia) das elevações de fosfato. Suas elevações são consideradas as consequências mais ameaçadoras da síndrome podendo levar a arritmias cardíacas e morte súbita²¹.

HIPERFOSFATEMIA

As células tumorais contêm uma quantidade de fosfato muito superior às células normais²². Por isso com sua degradação aguda provocada pela quimioterapia elevam-se muito os níveis desse eletrólito na SLT (24 a 48h depois da quimioterapia). Está relacionada com a lesão renal aguda pela precipitação com cálcio no túbulo renal.

HIPOCALCEMIA

É um distúrbio metabólico que tem relação direta com a hiperfosfatemia assumindo valores muito baixos quando se precipita com o fosfato. Sintomas neurológicos (convulsões, tetania) e cardíacos (arritmias) são comuns.

CONSIDERAÇÕES ATUAIS SOBRE O TRATAMENTO

Pacientes com manifestações agudas da SLT devem ser tratados em unidades específicas de oncologia ou em unidades de terapia intensiva com monitorização cardíaca contínua e em ambiente

capacitado para realização de terapia substitutiva renal^{23,24}. É recomendável o seguimento por equipe de oncologia e nefrologia. A depleção volêmica é o maior risco da SLT e deve ser corrigida vigorosamente. Essa reposição volêmica deve ser iniciada antes da quimioterapia para os pacientes de alto risco, e continuada por pelo menos 48h depois. A vigorosa reposição hídrica aumenta o volume intravascular, a taxa de filtração glomerular e o volume urinário diminuindo a concentração de solutos no nefron distal e microcirculação medular. O objetivo é uma infusão contínua de volumes de 4 a 6 litros por dia (3 L/m² de superfície corpórea) e débito urinário de 3 L/dia, a menos que haja impedimento clínico de reposição volêmica dessa ordem.

Apesar da alcalinização da urina poder se relacionar com aumento da excreção de urato, reduz a solubilidade do fosfato de cálcio em ambiente de alta hiperfosfatemia e um pequeno impacto na solubilidade das xantinas. Além disso, a alcalinização provocada, poderia se associar à insuficiência renal aguda, utilizando-se rasburicase²⁵. Dessa forma não há mais essa recomendação formal a partir das diretrizes de 2008 na SLT^{26,27}.

O alopurinol é um fármaco utilizado para impedir a formação de ácido úrico a partir da xantina e hipoxantina. Porém não age no ácido úrico já formado. Devido a baixa solubilidade e ao aumento dos níveis sistêmicos de xantina e hipoxantina pode provocar uropatias obstrutivas²⁸ e diminuir a depuração de quimioterápicos com base em purinas o que pode exigir diminuições das doses desses quimioterápicos.

Tabela 4 – Fármacos utilizados no tratamento da síndrome da lise tumoral.

	Fármacos	Mecanismos de Ação	Dosagem	Efeitos Adversos
Hiperuricemia	Alopurinol ⁴⁴	Inibidor da xantina oxidase	VO = 600 a 900 mg. Máximo 500 mg/m ² de superfície corpórea/dia IV = 200-400 mg/m ² /dia Infundir em 15 a 60 minutos Máximo: 600 mg/dia	Eritema maculopapular, náuseas, vômitos, dispépsia, febre e eosinofilia. Diminuição do ácido úrico demora um ou dois dias. São necessárias ajustes de doses para insuficiência renal. É removido na hemodiálise.
	Rasburicase ^{46,47}	Proteína recombinante que age na oxidação da catalase enzimática do ácido úrico em alantoína, inativa e mais solúvel	Adulto: 0,2 mg/kg infusão em 30 minutos, uma vez diariamente por até 5 dias. Não ajustar para disfunção renal e hepática. Criança: 0,15-0,2 mg/kg por via venosa	Febre, cefaleia, náuseas, vômitos, eritema, dor abdominal, diarreia, constipação. Anafilaxia, hemólise e reações de hipersensibilidade são raras.
Hipocalcemia	Cálcio	Suplementação de cálcio	Adultos = 500–2,000 mg VO, Ca elementar. 3 g Ca++ gluconato IV, 1 - 2 horas. Criança: 200–2,000 mg Ca elementar VO, dividir as doses Ca++ gluconato 100 mg/kg dose IV em uma a duas horas.	Reservado para pacientes sintomáticos Potencial arritmogênico
Hipercalcemia	Poliestirenosulfonato de cálcio	Troca de k por Ca	30-60 g em intervalos de 4 a 6 horas	
	Gluconato de cálcio a 10%;	Estabilização da membrana	1 a 2 ampolas IV (diluído em soro) na presença de arritmias ou alterações eletrocardiográficas sugestivas de hipercalcemia	
	Solução polarizante	Translocação celular de K	Insulina regular 10 U + solução glicosa da a 50% 50 mL IV em 30 minutos;	
	Bicarbonato de sódio	Alcalinização	8,9% - 1 mEq/kg (1 mEq = 1 mL se for diluição 8,9%);	
	Furosemida	Aumento de fluxo tubular	40 mg IV, conforme necessário.	

VO = via oral; IV; via venosa.

A rasburicase é um fármaco uricolítico recombinante que diminui os níveis sanguíneos de ácido úrico através de uma degradação enzimática e formação de alantoína que é altamente solúvel. Pode ser utilizada na profilaxia (linfoma, leucemias)^{29,30}, ou no tratamento. É recomendada como fármaco de primeira linha em pacientes com alto risco de desenvolvimento da SLT. Suas contraindicações são em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e alto risco de hemólise^{31,32}.

Uma série de estudos tem demonstrado a efetividade de uma dose única de rasburicase (3,6,7,5 mg, ou 0,05 a 0,15 mg/kg) em diminuir os níveis de ácido úrico na SLT³³⁻⁴⁰. Recente metanálise analisou o custo e a eficácia do uso de rasburicase como dose única na prevenção e tratamento da SLT em adultos. A dose única de rasburicase demonstrou melhor controle e uma maior taxa de resposta para hiperuricemia que o alopurinol. A dose única demonstrou ser mais efetiva e eficiente na profilaxia do alto risco e tratamento da hiperuricemia⁴¹. A metanálise concluiu da necessidade de novos ensaios clínicos randomizados controlados para confirmarem suas conclusões.

O benefício do uso de rasburicase associado com alopurinol em um ensaio clínico⁴² "open label" (pesquisadores e pacientes conheciam a terapêutica utilizada). Foi prescrito alopurinol, ou rasburicase ou ambos durante cinco dias. O grupo que utilizou apenas rasburicase encontrou mais efetividade no controle dos níveis de ácido úrico tanto em relação à combinação com alopurinol quanto em relação a monoterapia ($p = 0,06$, $p = 0,001$). A hipercalemia⁴³ deve ser monitorizada agressivamente na SLT, as medidas clássicas envolvem retiradas de potássio de dieta e fluidos, medidas de translocação celular com o uso de soluções polarizantes (insulina e glicose), uso de gluconato de cálcio em casos de repercussão eletrocardiográfica e utilização de fármacos que possam eliminar o potássio do organismo como resinas de troca, eventualmente diuréticos espoliadores de potássio, e, em casos refratários a hemodiálise.

MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO DA SÍNDROME DA LISE TUMORAL

Há poucos estudos publicados investigando a melhor forma de monitorização. Uma diretriz⁴⁸ propõe a seguinte forma:

- a) Em pacientes de alto risco: DHL, ácido úrico, creatinina, potássio, sódio, fósforo e cálcio a cada 12h nos primeiros três dias e a cada 24h nos subsequentes.
- b) Em pacientes com SLT: a cada 6h nas primeiras 24h: ácido úrico, fosfato, cálcio, potássio, creatinina, pH urinário e osmo-

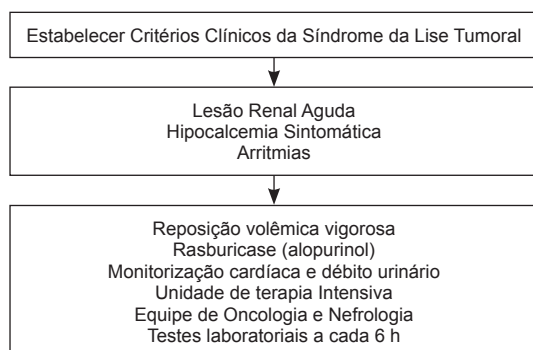


Figura 1 – Esquema fundamental do tratamento para o emergencista⁴⁹.

laridade. Cada 24h: contagem de células sanguíneas, DHL, albumina, osmolaridade sérica, gasometria, peso corpóreo, eletrocardiograma.

CONCLUSÃO

A SLT é uma emergência que pode levar à morte ou prejudicar muito a possibilidade do paciente receber a terapia citotóxica. Dessa forma é fundamental que o médico emergencista esteja pronto a promover o rápido alívio dos sintomas e a rápida correção das suas alterações metabólicas.

REFERÊNCIAS

1. Newton HB. Neurologic complications of systemic cancer. *Am Fam Physician*. 1999;59(4):878-86.
2. Krinsky WS, Behrens RJ, Kerkvliet GJ. Oncologic emergencies for the internist. *Cleve Clin J Med*. 2002;69(3):209-7.
3. Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica*. 2008;93(1):9-13.
4. Joshita S, Yoshizawa K, Sano K, et al. A patient with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib tosylate showed massive tumor lysis with avoidance of tumor lysis syndrome. *Intern Med*. 2010;49(11):991-4.
5. Qian KQ, Ye H, Xiao YW, et al. Tumor lysis syndrome associated with chemotherapy in primary retroperitoneal soft tissue sarcoma by ex vivo ATP-based tumor chemo-sensitivity assay (ATP-TCA). *Int J Gen Med*. 2009;2(1):1-4.
6. Shenoy C. Acute spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with squamous cell carcinoma of the lung. *QJM*. 2009;102(1):71-3.
7. Noh GY, Choe DH, Kim CH, et al. Fatal tumor lysis syndrome during radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(36):6005-6.
8. Godoy H, Kesterson JP, Lele S. Tumor lysis syndrome associated with carboplatin and paclitaxel in a woman with recurrent endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;109(3):254.
9. Habib GS, Saliba WR. Tumor lysis syndrome after hydrocortisone treatment in metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Am J Med Sci*. 2002;323(3):155-7.
10. Castro MP, VanAuken J, Spencer-Cisek P, et al. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Cancer*. 1999;85(5):1055-9.
11. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1844-54.
12. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004;127(1):3-11.
13. Kennedy LD, Koontz S, Rao K. Emerging role of rasburicase in the management of increased plasma uric acid levels in patients with hematologic malignancies. *J Blood Med*. 2011;2(1):1-6.
14. Michallet AS, Tartas S, Coiffier B. Optimizing management of tumor lysis syndrome in adults with hematologic malignancies. *Support Cancer Ther*. 2005;2(3):159-66.
15. Tanvetyanon T, Choudhury AM. Fatal acute tumor lysis syndrome, hepatic encephalopathy and flare phenomenon following combined androgen blockade. *J Urol*. 2004;171(4):1627.
16. Vaisban E, Braester A, Mosenzon O, et al. Spontaneous tumor lysis syndrome in solid tumors: really a rare condition? *Am J Med Sci*. 2003;325(1):38-40.
17. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol*. 2001;38(1):4-8.
18. Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, et al. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor

- lysis syndrome. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(2):164-76.
19. Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol.* 1993;13(3):273-80.
 20. Klinenberg JR, Kippen I, Bluestone R. Hyperuricemic nephropathy: pathologic features and factors influencing urate deposition. *Nephron.* 1975;14(1):88-98.
 21. Mika D, Ahmad S, Guruvayoorappan C. Tumour lysis syndrome: implications for cancer therapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(8):3555-60.
 22. Yarpuzlu AA. A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis syndrome. *Clin Chim Acta.* 2003;333(1):13-8.
 23. Rohaly-Davis J, Johnston K. Hematologic emergencies in the intensive care unit. *Crit Care Nurs Q.* 1996;18(4):35-43.
 24. Wilson FP, Berns JS. Onco-nephrology : tumor lysis syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1730-9.
 25. Del Toro G, Morris E, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: pathophysiology, definition, and alternative treatment approaches. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2005;3(1):54-61
 26. Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention, and management. *Am J Kidney Dis.* May 2010;55(5 Suppl 3):S1-13; quiz S14-9.
 27. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2767-78.
 28. van den Berg H, Reintsema AM. Renal tubular damage in rasburicase: risks of alkalisation. *Ann Oncol.* 2004;15(1):175-6.
 29. Ablin A, Stephens BG, Hirata T, et al. Nephropathy, xanthinuria, and orotic aciduria complicating Burkitt's lymphoma treated with chemotherapy and allopurinol. *Metabolism.* 1972;21(8):771-8.
 30. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):697-704.
 31. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood.* 2001;97(10):2998-3003.
 32. Elitek [package insert]. Bridgewater, NJ: Sanofi-aventis U.S, LLC; 2011.
 33. Giraldez M, Puto K. A single, fixed dose of rasburicase (6 mg maximum) for treatment of tumor lysis syndrome in adults. *Eur J Haematol.* 2010;85(2):177-9.
 34. Vines AN, Shanholtz CB, Thompson JL. Fixed-dose rasburicase 6 mg for hyperuricemia and tumor lysis syndrome in high-risk cancer patients. *Ann Pharmacother.* 2010;44(10):1529-37.
 35. Campara M, Shord SS, Haaf CM. Single-dose rasburicase for tumour lysis syndrome in adults: weight-based approach. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34(2):207-13.
 36. Reeves DJ, Bestul DJ. Evaluation of a single fixed dose of rasburicase 7.5 mg for the treatment of hyperuricemia in adults with cancer. *Pharmacotherapy.* 2008;28(6):685-90.
 37. Trifilio S, Gordon L, Singhal S, et al. Reduced-dose rasburicase (recombinant xanthine oxidase) in adult cancer patients with hyperuricemia. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(11):997-1001.
 38. Lee AC, Li CH, So KT, et al. Treatment of impending tumor lysis with single-dose rasburicase. *Ann Pharmacother.* 2003;37(11):1614-7.
 39. Macbrid A, Lathon SC, Boehmer L, et al. Comparative evaluation of single fixed dosing and weight-based dosing of rasburicase for tumor lysis syndrome. *Pharmacotherapy.* 2013;33(3):295-303.
 40. Vadhan Raj S, Fayad L.E, Fanale MA, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1640-5.
 41. Fenq X, Dong K, Pham D, et al. Efficacy and cost of single-dose rasburicase in prevention and treatment of adult tumour lysis syndrome: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* Epub 2013 Apr 13.
 42. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone—results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4207-13.
 43. Mandal AK. Hypokalemia and hyperkalemia. *Med Clin North Am.* 1997;81(3):611-39 (referência não encontrada. Favor informar o nº 3 do fascículo).
 44. Mahmoud HH, Leverger G, Patte C, et al. Advances in the management of malignancy-associated hyperuricaemia. *Br J Cancer.* 1998;77(Suppl 4):18-20.
 45. Goldman SC. Rasburicase: potential role in managing tumor lysis in patients with hematological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003;3(4):429-33.
 46. Jeha S, Pui CH. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prophylaxis and treatment of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol.* 2005;147(1):69-79.
 47. Yim BT, Sims-McCallum RP, Chong PH. Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. *Ann Pharmacother.* 2003;37(7-8):1047-54.
 48. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, et al. Consensus Conference on the management of tumor lysis syndrome. *Hematologica.* 2008;93(12):1877-85.
 49. McBride A, Westervelt P. Recognizing and managing the expanded risk of tumor lysis syndrome in hematologic and solid malignancies. *J Hematol Onc.* 2012;13(1):5-75.

Tropical diseases-associated kidney injury*

Lesão renal associada a doenças tropicais

Geraldo Bezerra da Silva Junior^{1,2}, Elizabeth De Francesco Daher^{1,3}

*Received from Department of Internal Medicine, School of Medicine, Federal University of Ceará. Fortaleza. CE,

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Infectious and parasitic diseases are important morbidity factors and mortality causes, accounting for more than 13 million deaths a year - one in two deaths in developing countries. Despite health providing expansion throughout, large populations are still at risk in many areas of Asia, Middle East, Africa and Americas. Tuberculosis, specially, poses new challenges, as nearly two billion people may have latent disease. Malaria kills over one million people a year - most of them young children. Most malaria deaths occur in Africa, where it accounts for one in five of all childhood deaths - women are especially vulnerable during pregnancy. Many of these illnesses may be accompanied by acute or chronic kidney involvement.

CONTENTS: Acute kidney injury (AKI) and tubulointerstitial defects are frequently observed in the course of leptospirosis, malaria, and the several viral hemorrhagic fevers. All known varieties of glomerular lesions have been observed, with clinical presentations ranging from mild proteinuria or hematuria, to nephrotic syndrome. Tubular dysfunction may also occur, particularly in visceral leishmaniasis and leprosy, where distal tubular acidosis may be an early clinical expression of the disease.

CONCLUSION: To summarize, almost every known infectious and parasitic disease may present with kidney involvement, varying from mild to extreme, and additionally burdening usually overwhelmed health services.

Keywords: Infectious and parasitic diseases, Leprosy, Leptospirosis, Malaria, Schistosomiasis, Systemic histoplasmosis, Tuberculosis, Visceral leishmaniasis.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As doenças infecciosas e parasitárias são fatores importantes de morbidade e causas de mortalidade, sendo responsáveis por mais de 13 milhões de mortes por ano - uma em cada duas mortes em países em desenvolvimento. Apesar da expansão do atendimento de saúde em todos os locais, grandes populações ainda estão em risco em muitas áreas da Ásia, Oriente Médio, África e Américas. A tuberculose, em especial, apresenta novos desafios, já que quase dois bilhões de pessoas podem ter uma doença latente. A malária mata mais de um milhão de pessoas por ano - a maioria delas crianças. A maioria das mortes por malária ocorre na África, onde é responsável por uma em cada cinco mortes de crianças - as mulheres são especialmente vulneráveis durante a gravidez. Muitas destas doenças podem ser acompanhadas por acometimento renal agudo ou crônico.

CONTEÚDO: A lesão renal aguda (LRA) e os defeitos túbulo-intersticiais são frequentemente observados no curso de leptospirose, malária, e de várias febres hemorrágicas virais. Todas as variedades conhecidas de lesões glomerulares foram observadas, com apresentações clínicas que variam de ligeira proteinúria ou hematuria até síndrome nefrótica. Também pode ocorrer disfunção tubular, especialmente na leishmaniose visceral e na lepra, onde a acidose tubular distal pode ser uma manifestação clínica precoce da doença.

CONCLUSÃO: Em resumo, quase todas as doenças infecciosas e parasitárias conhecidas podem apresentar comprometimento renal, variando de leve a extremo e, sobrecarregando ainda mais os serviços de saúde geralmente já sobrecarregados.

Descritores: Doenças infecciosas e parasitárias, Esquistossomose, Histoplasmosse sistêmica, Leishmaniose visceral, Lepra, Leptospirose, Malária, Tuberculose.

INTRODUCTION

Acute kidney injury (AKI) and tubulointerstitial defects are frequently observed in the course of tropical diseases, such as leptospirosis, malaria, and viral hemorrhagic fevers^{1,2}. All known varieties of glomerular lesions have been observed, with clinical presentations ranging from mild proteinuria or hematuria, to nephrotic syndrome³. Tubular dysfunction may also occur, particularly in visceral leishmaniasis and leprosy, where distal tubular acidosis may be an early clinical expression of the disease^{4,5}. The present article reviews the clinical aspects of tropical diseases-associated kidney diseases.

1. Department of Internal Medicine, School of Medicine, Federal University of Ceará. Fortaleza. CE, Brazil.

2. School of Medicine, Health Sciences Center, University of Fortaleza. Fortaleza, CE, Brazil.

3. Nephrology Department, Hospital Geral de Fortaleza. Fortaleza, CE, Brasil.

Submitted in February 27, 2013.

Accepted for publication in May 14, 2013.

Address for correspondence:

Elizabeth De Francesco Daher, M.D.

Rua Vicente Linhares, 1198

60135-270 Fortaleza, CE, Brazil.

Phone/Fax: (+55 85) 3224-9725 / (+55 85) 3261-3777

E-mail: ef.daher@uol.com.br, geraldobezeerrajr@yahoo.com.br

TUBERCULOSIS

Introduction

Tuberculosis is a systemic disease caused by the *Mycobacterium tuberculosis*, which is highly prevalent in some poor areas of the world. Extrapulmonary TB became more common with the advent of infection with human immunodeficiency virus, and by the increase in the number of organ transplantations, which also lead to immunosuppression of thousand of persons⁶.

Clinical presentation

The most prevalent clinical presentation is pulmonary cavitations, usually accompanied by productive cough, fever, night sweating, and wasting. However, following a primary respiratory inoculation, widespread seeding of bacilli may occur and typical lesions may develop in other locations, such as the pleural cavity, lymphatic nodes, and eventually the urogenital tract⁷.

Urogenital tuberculosis

The spectrum of urogenital tuberculosis includes the classical renal tuberculosis, interstitial nephritis, glomerular disease (including proliferative glomerulonephritis), end-stage renal disease, dialysis and transplantation-associated tuberculosis and genital tuberculosis (most commonly affecting the epididymus and prostate)^{6,8}.

This is a frequent extra-pulmonary location for *Mycobacterium tuberculosis* lesions⁷. Typically the lesions initiate at the kidneys, spreading distally to the ureters, bladder and testicles. Early granulomatous kidney disease may present as proteinuria, pyuria, and loss of kidney function. Lower urinary symptoms occur whenever the disease spreads down to the ureters and bladder. Urinary symptoms suggestive of urinary infection, accompanied by pyuria and hematuria with no bacterial growth, point to urogenital tuberculosis. Advanced disease may cause obstructive uropathy, bladder defects, and loss of kidney function^{6,9}.

Images

Ultrasonography, computerized tomography and magnetic nuclear resonance will demonstrate grossly distorted ureters, with alternating stenotic and dilated areas, reduced bladder volume, hydronephrosis, and reduced kidneys in advanced disease^{6,9,10}. Intravenous urography may show chalice distortion or cavities suggestive of tuberculosis pelvic lesions and kidney silence⁶.

Urine and lower urinary tract examination

Urinalysis may vary from mild changes, such as proteinuria and leukocyturia, to extreme pyuria, sometimes accompanied by hematuria. Urine cultures are regularly negative, unless there is severe bladder dysfunction. However, urine culture aimed at mycobacteria - using Lowenstein-Jensen solid culture medium - may be useful. In a study with 383 patients suffering from pulmonary tuberculosis, possible association with renal tuberculosis, suggested by the urinalysis, was found in 24 cases (6.2%), in which infection with *M. tuberculosis* complex prevailed (95.8%). The association between pulmonary and renal tuberculosis was found in 6 cases (1.5%). The isolation of *M. bovis* indicates the importance of including Stonebrink medium along with Lowenstein-Jensen medium¹¹. Multiple samplings should be obtained

in order to increase test sensitivity. Mycobacterium culture and identification results provide a specific diagnosis, yet may not be available for 2 to 3 weeks or longer. Polymerase chain reaction (PCR) techniques, such as the direct Gen-Probe MAD test, have been lately used. It is a reliable and fast-performing diagnostic test. Cystoscopy with biopsy is particularly recommended as it allows visualizing and sampling bladder lesions – this is possibly the best test to perform⁹.

Pathophysiology

Urogenital tuberculosis is always secondary to a respiratory inoculation, which may be clinically unapparent⁷. Bacilli reach the renal cortex by blood or lymphatic dissemination, where they thrive, before spreading to the lower urinary tract. The spreading lesions, most often bilateral, reach the pyramids, pelvis, ureters and bladder – seminal vesicles, epididymis and testicles may be also involved in advanced situations⁸.

Pathology

Typically, the initial lesion to be found in kidney biopsies is a granuloma with an area of central caseous necrosis and tubular-interstitial inflammation^{12,13}. Finding of acid-fast bacilli (which will be bright red on staining) by Ziehl-Neelsen stain inside the granuloma is clearly suggestive of tuberculosis. Yet, the finding of a diagnostic granuloma in a percutaneous kidney biopsy occurs by chance, as the disease is more often focal⁸.

Treatment

Urogenital tuberculosis treatment does not diverge from pulmonary tuberculosis therapy. Scarring and development of obstructive lesions may require surgical treatment, besides the placement of endoprosthesis in some special situations. Using a combination of the following drugs, according to the WHO recommendations – isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, streptomycin, ethambutol hydrochloride and ethinamide – is currently recommended. It usually starts with a combination of isoniazid (300 mg/day), rifampicin (600 mg/day), pyrazinamide (1600 mg/day), and ethambutol (1100 mg/day) (“RIPE” schedule) for the first two months, followed by isoniazid (400 mg/day) and rifampicin (600 mg/day) for the next four months. The usual doses given above are for individuals weighing more than 50 kg¹⁴.

LEPTOSPIROSIS

Introduction

Leptospirosis is a zoonosis caused by organisms of the *Leptospira* genus, holding worldwide distribution. Its acute evolution, in humans, produces a variety of clinical manifestations, from nonspecific symptoms to profound jaundice, hemorrhages, meningeal symptoms and acute kidney injury (AKI). In a 10-year period (1996-2005), 33,174 occurrences were notified in Brazil, and during a single year (2007), 1,547 new cases were notified, mostly in the southern states¹⁴.

Clinical presentation

The clinical renal syndromes associated with leptospirosis are summarized in chart 1. Leptospirosis incubation period varies

from five to 14 days, with a median time of 10 days^{7,15}. Its clinical presentation varies, depending on the prevalent *Leptospira* serotype and the geographic area, from a febrile, almost asymptomatic condition, to a severe multisystem disease⁷. Its clinical presentation may occur as: (i) a non-jaundice, febrile, auto-limited disease (in 85-90% of instances); (ii) Weil's syndrome, with jaundice, AKI, hemorrhages and heart arrhythmias – myocarditis (in 5 to 10%); (iii) meningitis/encephalitis and???; (iv) pulmonary hemorrhages, with respiratory insufficiency. It usually follows a two-phase course: the first one (3 to 7 days) characterized by high fever (100-102° F), chills, and severe headaches; the second one in which anorexia, nausea, vomiting, diarrhea and intense myalgia, particularly in lower limbs, prevail. During the first phase it is possible to isolate *Leptospira* in blood samples. During the second phase IgM antibodies appear. Disease severity seems to depend on the intensity of the individual's humoral immune response¹⁵. The severest forms of the disease may lead to hemodynamic changes secondary to acute intravascular volume decrease, or a direct toxic effect upon vessels endothelium, and diffuse mounting of capillary permeability¹⁶. Pulmonary hemorrhagic syndrome may appear independently of other systemic symptoms, sometimes requiring mechanical ventilation, which leads to greater mortality risk¹⁷.

Chart 1 – Clinical syndromes in leptospirosis-associated kidney disease.

Clinical Presentation	Kidney Biopsy
AKI, Fever, jaundice, Myalgia, Headache, Vomiting, Dehydration, Chills, Calf pain, Diarrhea, Hepatomegaly, Anorexia, Oliguria, Tachypnea, Dyspnea, Crackles or rhonchi, Petechias, Arthralgias, Hemoptysis, Hematemesis, Conjunctival suffusion, Edema, Obtundation, Flapping, Constipation, Splenomegaly, Seizure	Acute tubular necrosis, Interstitial nephritis

AKI = acute kidney injury.

Kidney changes

The kidneys are almost always involved in severe leptospirosis. Non-oliguric leptospirosis-associated AKI is the most frequent presentation, usually accompanied by hypokalemia, opposed to AKI associated with other infectious diseases, such as malaria, diphtheria, or meningococcemia. Experimental, as well as clinical studies, have demonstrated that proximal tubule injury and collecting duct vasopressin blunted response may account for such metabolic alterations². Acute, severe jaundice has been linked to functional kidney changes that may encompass fall of glomerular filtration rate and reduced urinary concentration ability. Severe leptospirosis is frequently accompanied by intense jaundice, which may add to the development and severity of the AKI. Rhabdomyolysis and association with AKI is well established. Yet, how important rhabdomyolysis may be in leptospirosis-associated AKI is less evident. Increased serum creatinophosphokinase (CK) levels have been more often noticed in patients with severe leptospirosis-associated AKI than in those with less compromised renal function, suggesting an added risk for AKI from rhabdomyolysis². Proximal tubule damage and collecting duct vasopressin resistance reduce proximal sodium reabsorption and increase free-water clearance,

respectively - with resulting polyuria and enhanced natriuria². Increased distal tubule potassium secretion may be induced by increased sodium delivery to distal tubules and raised aldosterone and cortisol levels. Such findings point to a primary proximal tubule defect, with a comparative preservation of distal tubules functional ability to manipulate sodium and potassium. A prospective study on patients with leptospirosis-associated AKI found reduced proximal tubule sodium reabsorption, thus demonstrating the presence of a proximal tubule defect in these patients^{18,19}. Hypokalemia may occur in 45%-74% of patients at admission, potassium replacement being necessary in up to 80% of instances².

Diagnosis

During the initial febrile period, it is possible to visualize *Leptospira* by direct examination of blood, to grow it by seeding blood in adequate culture media, or to recover it by laboratory animal inoculation. As it might take several weeks to get a positive result from cultures, usually only a retrospective diagnosis may be obtained in this way⁷. During the second - immune phase - *Leptospira* may be found and grown from urine. Given the difficulties in obtaining a direct diagnosis, serologic tests, such as ELISA, IgM macro and microagglutination tests have been extensively performed⁷.

Pathophysiology

Several factors seem to be involved in the pathophysiology of the kidney lesion, such as a direct nephrotoxic effect by *Leptospira*, loss of salt and water, jaundice, and rhabdomyolysis. Experimental studies have suggested that lesions are associated with the physical presence of the organism in the kidney – *Leptospira icterohaemorrhagiae* has been visualized, as soon as 3 to 6 hours after inoculation, at the mesangium and interstitial tissue. It seems that glomerular capillary *Leptospira* passage is accompanied by a transitory, moderate, mesangial proliferation². Lack of hyperkalemia is remarkable, even in oligoanuric individuals, and is a significant characteristic of AKI in such a severe infectious disease. It should call the attention of an attending physician, whenever considering differential diagnosis of AKI. *Leptospira* outer membrane proteins (OMPs) may elicit tubular injury and inflammation through Toll-like receptors (TLRs)-dependent pathway followed by activation of nuclear transcription factor kappa B and mitogen-activated protein kinases and a differential induction of chemokines and cytokines relevant to tubular inflammation²⁰.

Pathology

Leptospira reach the interstitium by way of peritubular capillaries, causing an acute inflammatory response with focal interstitial edema, lymphocytes, macrophages, plasma cells and, occasionally, eosinophils infiltrate. Variable degrees of tubular necrosis are always present. *Leptospira* adhesion to tubule epithelial cells occurs early in the course of the disease, and the infecting organism may be detected even by light microscopy. Importantly, *Leptospira* antigens loading of tubular cells occur early in disease's course and may be detected by immunohistochemical staining techniques²¹.

Treatment

Quick clinical recovery is the usual outcome - serum creatinine returning to normal levels by the forth to eighth day of symptomatic disease, depending on the severity of kidney involvement. Glomerular filtration rate, proximal sodium reabsorption, fractional potassium excretion, and tubular hydrogen generation complete recovery take place by the third month of follow up²². Yet, a concentration defect may persist for up to six months, and echoes the severity of AKI²². Penicillin seems to reduce symptoms and AKI severity; however, its advantage has been only demonstrated once started during the first week of infection^{23,24}. Early dialysis and treatment of *Leptospira*-associated AKI seems to be helpful in reducing mortality²⁵. Leptospirosis is a disease evolving with low mortality rate. However, in the presence of AKI, mortality rate may be as high as 22%². Previous studies have examined mortality risk factors associated with leptospirosis - oliguria, old age, episodes of cardiac arrhythmias, and pulmonary involvement are associated with poorer outcome - oliguria being present in over 50% of reported deaths².

LEPROSY

Introduction

Leprosy is a chronic disease caused by *Mycobacterium leprae* - an obligatory intra-cellular parasite that preferentially infects peripheral nervous system's Schwann cells and the skin⁷. Leprosy is currently reported in more than 100 countries. In 2009, a total of 244,796 new cases of leprosy were reported, and the prevalence at the beginning of 2010 was 211,903 cases²⁶. Kidney lesions have been demonstrated in all disease presentations, particularly in the multibacillary form^{27,28,29}. Recent studies show that renal involvement in leprosy is common, with proteinuria in 4.8% and hematuria in 6.8% of cases²⁹. Risk factors for kidney disease in leprosy include reaction episode, multibacillary classification and advanced age²⁹.

Clinical presentation

The clinical renal syndromes associated with leprosy are summarized in chart 2. Skin and peripheral nervous system damages are leprosy hallmarks. Apparently, host immune response seems to be determinant on the clinical pattern. Two different immunological complications in leprosy course may occur, sporadically intensifying symptoms: (i) a so called "reversal reaction" (type 1): a clinical presentation associated with paucibacillary leprosy pattern, and; (ii) "erythema nodosum leprosum" (type 2): frequently associated with multibacillary disease⁷. Leprosy has been classified in four different forms, according to WHO: indeterminate, tuberculoid, dimorphic and virchowian forms⁷. Diagnosis and classification are dependent upon the clinical presentation and laboratory tests - lesion direct bacilli count^{???} allows classifying leprosy lesions as pauci- or multibacillary.

Chart 2 – Clinical syndromes in leprosy-associated kidney disease.

Clinical Presentation	Kidney Biopsy
Polyarthrititis, Proteinuria, Hematuria, Urinary Concentration and Acidification defects, AKI, CKD	Diffuse proliferative lesion, Amyloidosis, Acute tubular necrosis, Crescentic nephropathy, Membranoproliferative nephropathy, Membranous nephropathy, Mesangial proliferative lesion, Interstitial nephritis, Glomerular sclerosis

AKI = acute kidney injury; CKD = chronic kidney disease.

Kidney changes

Kidney involvement reports started appearing around 1937, from autopsy studies of patients diagnosed as having died from leprosy²⁸. From then on, a series of autopsy and kidney biopsy studies have attempted to elucidate kidney involvement in leprosy. Acute and chronic, nonspecific, glomerular and interstitial lesions - besides amyloid deposits - have been linked to the disease. Glomerular involvement is the more prevalent structural change associated with leprosy, yet with a variable reported prevalence. Kidney biopsy studies on leprosy patients places prevalence at approximately 37%³⁰. Glomerular lesions were strongly associated with occurrence of erythema nodosum, even though lesions have also been reported with no such complication. Almost all known morphological glomerular lesions have been reported, except for focal segmental glomerular sclerosis (FSGS)³¹. Yet membranoproliferative glomerulopathy, so often associated with infectious diseases, has been reported slightly more frequently than other forms³¹.

Pathophysiology

Mechanisms leading to leprosy-associated glomerular lesions have been only partly elucidated. Despite bacilli being found in glomerular lesions, no clear evidence for direct *Mycobacterium leprae* involvement in their genesis exists. Immunological mechanisms may be required: serum complement may be reduced; subendothelial immune complexes have been demonstrated by electron microscopy; IgA mesangial deposition has also been detected. Circulating immune complexes typically accompany erythema nodosum leprosum, with its conceivable deposition in vessels and tissues, including glomeruli. *Mycobacterium leprae* antigens may be freed, once antibiotics are initiated³². Alternatively, antibodies directed toward antigens somewhere inside the glomerulus may complex and deposit locally³². However, not every leprosy-associated kidney lesion relates with the concomitant development of erythema nodosum leprosum, thus suggesting glomerular lesions are of multifactorial origin. Significant reduction on cellular immune response occurs in virchowian leprosy with humoral immune response hyperactivation, which might facilitate immune complex formation and development of glomerular lesions³⁰.

Tubular dysfunction occurs with some frequency (from 25% to 85%), either in multi- or in paucibacillary leprosy⁵. Urine acidification defect appears in 20% to 32%, whereas inability to concentrate urine may occur in up to 85% of leprosy patients⁵. Immunohistochemical examination of kidney samples identified IgM, C3 and, less often, IgA and IgM deposits in the mesangium and capillary basal membranes³³. Electron microscopy substantiate the presence of mesangial and subendothelial, or sub-epithelial, granular dense-deposits³⁰. The complement may be reduced in some patients, supporting the idea of an immune-mediated lesion³⁰.

Urine changes

Leprosy has often been associated with hematuria, especially in its virchowian form, and with erythema nodosum leprosum, even in the absence of glomerular changes. Microscopic hematuria accompanies virchowian form leprosy in 12 to 17% of

instances – it often disappears after a couple of months on treatment³⁰. Several studies have reported the occurrence of proteinuria (from 2 to 68%), more frequently associated with immunological complications of multibacillary disease³⁰. It usually varies from 0.4 to 8.9 g/24-hour, yet nephrotic syndrome is an unusual presentation. Virchowian form leprosy is more frequently associated with proteinuria and presence of leukocytes, red blood cells and casts in urine, being uncommon in other forms of the disease⁵.

Pathology

Glomerular lesions

Renal tissue reaction to *M. leprae* could be induced by various local immunologic or physiological factors. The great variety of lesions suggests a heterogeneous disease, though dependent on a single cause – immune complexes quantity and quality may stand for a divider^{5,32-34}. Adequate kidney biopsy was obtained from 54 cases of leprosy: 45 were lepromatous form, 4 tuberculoïd and 5 belonged to borderline form of leprosy. Membranous nephropathy in 17 (32%) was the commonest type of glomerular lesion followed by diffuse proliferative lesion in 12 (22%), membranoproliferative lesion in 6 (11%); two samples presented a crescentic nephropathy. Specific glomerular lesions in leprosy include epithelioid granuloma with Hansen's bacilli in the kidney³³. Diffuse, endocapillary, proliferative process, with numerous neutrophils occluding peripheral capillary loops, can also be found in leprosy³⁴. Electron microscopy may show immune complex-type, electron-dense deposits in the subendothelial area, with electron-dense humps³⁵. Crescent formation has also been described in leprosy³⁶.

Tubulointerstitial lesions

Interstitial nephritis has been reported chiefly in patients with lepromatous leprosy and seems to relate with long-term illness and extended therapy - such lesion may be the most regular histological finding in leprosy³⁷.

Chronic kidney disease and leprosy

End-stage renal disease (ESRD) has been reported as a cause of death in patients with leprosy³⁸. ESRD in leprosy has been associated with amyloidosis, more often accompanying virchowian form leprosy³⁴. Amyloid has been detected in as short an evolution period as two years, suggesting that a long disease course may not be necessary for its development³⁹. Elevated serum amyloid A levels have been shown during episodes of immunological complications and remained elevated for several months³⁹. In India, where leprosy prevalence is high, almost 50% of patients have some renal abnormality, yet ESRD has seldom been a cause of death³⁹.

Drug-associated renal changes

Despite renal changes associated with drugs used in leprosy therapy being unusual, acute kidney injury (AKI) described as acute tubular necrosis, acute interstitial nephritis, or papillary necrosis have been reported²⁹. Both rifampicin (intermittently, in high doses) and dapsone have been implicated in interstitial nephritis and intravascular hemolysis with AKI³⁰.

Treatment

The World Health Organization-standardized leprosy therapy includes rifampicin, dapsone and clofazimine. Prednisone (1 to 2 mg/kg/day) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAI) may be used to control acute immunological episodes. Erythema nodosum leprosum (ENL) may sometimes have a protracted course (months, or years) and is usually treated with NSAIDs, steroids, thalidomide, clofazimine and pentoxifylline. The management of ENL can be done with corticosteroids alone, or corticosteroids and clofazimine. The ideal dose of corticosteroids is not well established, but it should not exceed 1mg/kg body weight, with a total duration of 12 weeks. The addition of clofazimine (100 mg three times a day, for a maximum of 12 weeks) to corticoids is indicated when severe ENL is not responding satisfactorily to treatment with corticosteroids. Analgesics can be used to control fever and pain. Multidrug therapy for leprosy should be continued¹⁴.

MALARIA

Introduction

Malaria is the global most prevalent infectious disease and, consequently, of extreme epidemiological concern. Its infective agents are *Plasmodium* genus protozoae. Four different species have been associated with the human disease: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* and *Plasmodium malariae*⁷. Kidney disease is more frequently associated with infection by *P. falciparum* and *P. malariae*⁷. *P. falciparum* is highly prevalent in tropical areas, developing progressively increased drug resistance. *P. falciparum* infection may be accompanied by AKI in 1% to 4% of cases. Additionally, immune-mediated glomerular lesions have been associated with *P. falciparum* infection. According to WHO surveys, its incidence varies between 0.3 and 0.5 billion new cases/year, leading to between 1.5 and 2.7 million deaths, especially among children below age five. In Brazil, 97% of diagnosed patients concentrate in the Amazon rural areas¹⁴.

Clinical presentation

The clinical renal syndromes associated with malaria are summarized in chart 3. Malaria transmission usually occurs when parasite *sporozoite* forms enter human host blood through the bite of an infected female *Anopheles* genus mosquito. Malaria may follow an acute - sometimes vicious - or a chronic course. Weakness, anorexia, myalgia, headache, nausea and vomiting are frequent presenting symptoms, besides fever, chills and sweating, which may recur daily or up to every fourth day. Anemia, with enlarged liver and spleen, soon turns up. In malaria *fulminans*, caused by *P. falciparum* infection, patients develop anemia, weakness, diarrhea, jaundice, coagulation defect, AKI, acute respiratory failure and coma, accompanied by severe electrolyte disturbances. Infection by either *P. ovale* or *P. vivax* may undergo reactivation, once quiescent *hypnozoite* forms harbored in the liver appear. Wasting, fever, anemia, liver and spleen enlargement follow. Jaundice almost always occurs in malaria with AKI. Nephritic or nephrotic syndrome may be the clinical depiction. However, differently from kidney involvement in *P. malariae* infection, *P. falciparum* glomerular lesions disappear between 2 and 6 weeks from parasites eradication⁴⁰.

Chart 3 – Histological findings in *P. falciparum* kidney disease.

Structure	Pathology	Clinical Presentation	Pathogenesis
Glomeruli	OM: light mononuclear infiltrate; prominent mesangial proliferation; mesangial matrix expansion; parasite-loaded red blood cell in glomerular capillaries. IF: IgM and C3 mesangial and capillary walls granular deposits; glomerular endothelial cell and medullar capillaries malarial antigens detection. EM: subendothelial electron-dense deposits, amorphous, fibrillar or granular mesangial deposits.	Mild proteinuria, hematuria and hyaline casts. No progression to kidney failure; remission with specific therapy. Nephrotic and nephritic syndrome: rare. Hypertension: seldom	Immune complex-mediated
Tubules and Interstitium	Patients with uncomplicated <i>F. malariae</i> disease presenting mild proteinuria: no tubular or interstitial lesion; patients with AKI: tubular cells with vacuolization or “bald tubules”, hemosiderin casts, interstitial edema, mild to moderate interstitial mononuclear infiltrate	AKI in 1% to 4%; above 60% in severe disease. Associated with intense parasite blood load or intravascular hemolysis (with or without G-6PD deficiency). Usually between 4-7 days after starting fever. Oliguria (days to weeks) and increased catabolism (BUN/Cr>15), severe hyperkalemia, hyperuricemia and jaundice	Kidney ischemia induced by parasite-loaded red blood cells, cytokines and acute phase inflammatory response factors
Vessels	No significant changes. Parasite-loaded red blood cells in peritubular capillaries and venules.		

OM = optical microscopy; IF = immunofluorescence; EM = electron microscopy; BUN = blood urea nitrogen; Cr = creatinine.

Diagnosis

The laboratory diagnosis of malaria depends upon demonstration of the parasite in blood. However, several immunological tests are currently available and useful.

Kidney pathology and pathophysiology

Independently of age, *P. falciparum* glomerular lesions are quite uncommon in adult patients, yet less so in children³⁹. Incidence of glomerular involvement in *P. falciparum* is uncertain (18% previously reported); microalbuminuria, mild to moderate proteinuria, hyaline and cellular casts were reported in 20% to 50% of all affected individuals⁴¹. Nephrotic syndrome has seldom been detected. However, AKI is a frequent kidney involvement presentation of malaria. Acute tubular necrosis with blood casts, diffuse interstitial infiltrates and edema, microscopically characterize kidney lesions⁴². Tissue damage progression to AKI is complex and possibly includes the interaction of mechanical and immunological factors, – cytokines and acute phase inflammatory response factors⁴². *P. malariae* has been associated with glomerular lesions more frequently than other species. Proteinuria has been found in 46% of patients harboring *P. malariae*, occasionally accompanied by microscopic hematuria⁴¹. Complement is not usually depressed. On electron microscopy, immune deposits may be seen in association with membranoproliferative glomerular lesions⁴¹. Nephrotic syndrome may appear several weeks after the infection starts⁴¹.

Malaria kidney injury is primarily due to red blood cell changes, as well as Th1 and Th2-cell activation⁴². It has been proposed that preferential Th2-cell stimulation leads to complement cascade activation, glomerular immune deposits, and glomerular injury. Otherwise, parasitic proliferation making red blood cells to massively burst may induce AKI - as seen in *P. falciparum* infections. When Th1-cell activation predominates, acute interstitial nephritis or acute diffuse proliferative lesion may be seen⁴². Several factors may contribute to such

outcomes, such as reduced circulating blood volume, generalized vasoconstriction, red blood cells lysis, with hemoglobinuria, immune complex glomerular deposits, microcirculatory dysfunction induced by parasite-modified erythrocytes and, less often, rhabdomyolysis⁴⁰. Few studies have evaluated glomerular involvement in *P. falciparum* malaria. Several histological patterns can be identified, including glomerular lesions, acute tubular necrosis and interstitial nephritis, either isolated or in association, yet basal membrane modifications have not been demonstrated; blood vessels with parasite-laden erythrocytes have been occasionally spotted⁴². Previous studies have demonstrated glomerular changes in *P. falciparum* infection: conspicuous mesangial cell proliferation, and moderate mesangial matrix expansion with occasional basal membrane thickening. Capsular, endothelial and mesangial granular eosinophilic deposits were also identified. IgM, C3 and parasitic antigens could be demonstrated as immunofluorescent deposits⁴². Subendothelial and mesangial electron-dense deposits, associated with amorphous granular or fibrillar material, were also demonstrated on electronic microscopy⁴². Tubular changes include hemosiderin granular deposits, hemoglobin casts, interstitial edema and mononuclear cell interstitial infiltrates. In 1 to 4% of *P. falciparum* affected patients, acute tubular necrosis occurs⁴³. It usually presents as oliguric AKI, sometimes associated with intravascular hemolysis and coagulation, or rhabdomyolysis⁴³. Membranoproliferative glomerular lesion has also been associated with *P. malariae* infection. On electron microscopy, basal membrane segmental thickening with subendothelial deposits creates a typical double contour image, accompanied by mesangial proliferation. Occasionally, capsular epithelial crescent formation may be seen, more often so in adults⁴². Progression to glomerular sclerosis may occur. Quite possibly, glomerular immune complex deposits require formation of antigen-antibody combinations involving parasite antigens⁴².

Treatment and outcome

Chloroquine is the foremost drug used in malaria treatment. However, some strains of *P. falciparum* may be chloroquine-resistant. Primaquine, quinine and mefloquine may be used, isolated or in association. Early dialysis has been suggested for patients presenting with AKI. As in other situations associated with AKI, outcome depends on the severity of systemic involvement, and mortality may be as high as 30%⁴⁰.

VISCERAL LEISHMANIASIS (KALA-AZAR)

Introduction

Visceral leishmaniasis is a chronic, lethal, parasitic disease, caused by *Leishmania* parasite, an intracellular protozoa. A large spectrum of clinical manifestations accompanies *Leishmania* assault on reticuloendothelial tissues - liver, spleen, bone marrow, lymph nodes and digestive system. Symptoms range from irregular and recurrent fever to pancytopenia, hemorrhagic spells, liver and spleen enlargement⁷. Kidney involvement in chronic leishmaniasis is frequent, and associated with increased mortality. It is endemic in southern Europe and in tropical and sub-tropical areas of the globe, with incidence reaching approximately 0.5 million/year⁴⁴. When untreated, its mortality may reach 95%. Among the so called tropical diseases, Kala-azar is one of World Health Organization's priorities. Endemic in Brazil, its agent is *Leishmania chagasi*. Humans are infected through the vector insect *Lutzomyia longipalpis*⁴⁵. Diagnosis of Kala-azar is confirmed by demonstrating the parasite in tissues using Giemsa stain, besides detection of parasite antigen K-19⁷.

Kidney involvement

Patients presenting with chronic Kala-azar may have mild proteinuria, microscopic hematuria and leukocyturia. Hypoalbuminemia, hypergamma globulinemia, as well as increased plasma levels of both IgG and b2-microglobulins were found in a group of 55 patients with visceral leishmaniasis⁴⁶. Increased albumin excretion was observed in 44% of patients. Proteinuria consisted predominantly of low molecular weight protein fractions that migrated with alpha1, alpha2, beta and especially gama globulins. Urinary b2-microglobulin excretion was elevated in all patients. Microalbuminuria was detected in more than 40% of patients with visceral leishmaniasis, even in those with normal creatinine levels⁴⁷. Interstitial nephritis with glomerular changes may be seen. A mesangial proliferative lesion is often found, yet a membranoproliferative lesion is not rare⁷. Additionally, amyloid deposits may occur in chronic disease. However, renal involvement is usually mild and transitory. Loss of kidney function, and urine sediment changes, have been reported in visceral leishmaniasis. Kala-azar prospective studies have demonstrated that hematuria, mild to moderate proteinuria, and increased urine leukocytes, appear in over 50% of instances⁴⁸. A large, retrospective study demonstrated that more than 11% of patients with chronic *Leishmania* disease have decreased filtration rate at hospital admission - with anti-parasitic therapy, changes disappear. Chart 4 depicts known kidney involvement in Kala-azar. Interestingly, hypoalbuminemia, polyclonal hypergammaglobulinemia and leucopenia usually occur in chronic leishmaniasis⁷.

Other less frequent disorders have been described in visceral leishmaniasis, including hormones and electrolyte abnormalities. In a study

Chart 4 – Clinical syndromes in visceral leishmaniasis-associated kidney disease.

Clinical Presentation	Kidney Biopsy
AKI, Proteinuria, Nephritic syndrome, Nephrotic syndrome, Urinary Concentration and Acidification defect	Interstitial nephritis Diffuse proliferative lesion, Collapsing FSGS, Necrotizing FSGS, Membranoproliferative lesion, AA amyloid glomerular deposits, Chronic tubulointerstitial nephritis, arteriosclerosis, Tubular atrophy, interstitial fibrosis, mononuclear infiltrate, mesangial hyperplasia, peritubular Leishmania-loaded histiocytes Moderate to severe lymphocyte, histiocytes and plasma cells interstitial infiltrates

FSGS = focal segmental glomerular sclerosis; AKI = acute kidney injury.

by Lima Verde et al, with 72 patients with visceral leishmaniasis, plasma ACTH (corticotrophin) was found to be significantly higher among patients in comparison to normal subjects, as well as plasma renin activity. Primary adrenal insufficiency was observed in half of the patients; they present low aldosterone/renin plasma ratio, low daily urinary aldosterone excretion and low transtubular potassium gradient. In the same study all patients had normal plasma antidiuretic hormone (ADH) concentrations, hyponatremia, high urinary osmolality and more than half of the patients had low plasma parathyroid hormone and hypomagnesemia. In another study from the same group, with 55 patients with visceral leishmaniasis and 20 normal individuals, hyponatremia and high urinary sodium was detected in all patients suggesting a persistent antidiuretic hormone secretion with no evidence of extracellular volume depletion. Normal plasma ADH levels were observed in kala-azar patients. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion could be responsible for these findings⁴⁹. Electrolyte disturbances found in patients with visceral leishmaniasis include hyponatremia (94.6%), hypokalemia (26%), hypochloremia (27.2%), hypocalcemia (32%), and hypomagnesemia (41.8%)⁴⁴. Urinary concentration and acidification defects were also found in patients with visceral leishmaniasis⁵⁰.

There are some differences between adults and children with visceral leishmaniasis. The time between onset of symptoms and beginning of treatment is longer in adults (89.5 vs. 48.5 days, $p < 0.001$). Failure of treatment with glucantime is more common in adults (17.6% vs. 8.8%, $p = 0.008$). Acute kidney injury associated with visceral leishmaniasis, which was observed in 37% of cases, is more severe in adults. Risk factors for AKI in adults were hypokalemia, leukopenia, chills and amphotericin B use. In children, secondary infections were found to increase the risk for AKI⁵¹.

AKI can be found in a significant proportion of patients with visceral leishmaniasis^{52,53}. In a study with 146 children with visceral leishmaniasis, AKI was found in 45.9% of cases. Patients in the AKI group were significantly younger, had jaundice and secondary infections more often than non-AKI patients. The AKI group had significantly lower serum sodium, potassium, serum albumin, elevated serum globulins and a more prolonged prothrombin time. The risk factors for AKI were secondary infections (OR: 3.65, $p = 0.007$), serum albumin decrement (OR: 1.672, $p = 0.019$), and high serum globulin (OR: 1.35, $p = 0.029$)⁵². In a study with 224 adults with visceral leishmaniasis, AKI was observed in 33.9% of cases, and the risk factors for AKI were male gender (OR: 2.2; $p = 0.03$), advanced age (OR: 1.05; $p < 0.001$), and jaundice (OR: 2.9; $p = 0.002$).

Pathophysiology

Most parasitic diseases evolve into chronic illness, with fluctuation in antigenemia and in host response. Several possible explanations are possible, such as low natural immune response, or parasite's ability to evade host immune system attack. It has been demonstrated that development of host resistance is usually dependent upon T-CD4+ cells producing interferon γ (IFN- γ) - a TH1-type cell. However, a mixed TH1 and TH2 response seems to be involved in extracellular parasites eradication⁵⁴. The *Leishmania* is able to manipulate the host immune system by inducing production of growth-factor b, a macrophage-inhibiting cytokine, and interleukin-10, besides interfering in IFN- γ signaling, all affecting cellular immune response and inducing polyclonal B-cells activation, which has been associated with Kala-azar glomerular disease⁵⁴. Antibodies produced in response to infection may be trapped in glomeruli by different mechanisms, such as immune complexes, *in situ* development of complexes (antibodies linked to previously implanted glomerular antigens), or directly attached to glomerular antigens. However, recent studies demonstrated that antibodies alone do not explain the occurrence of proteinuria^{54,55}. Macrophages, granulocytes, natural-killer lymphocytes are all part of host defenses, and participate on the genesis of glomerular lesions through an intricate chain of cytokines and inflammatory mediators, as evidenced experimentally^{54,55}. It is possible that reduced tubular concentration and acidification functions are caused by IgG overload of tubular cells, in patients presenting with major globulins plasma level changes⁵⁶. A distal tubule acidification defect may occur.

Histopathology

Mesangial proliferative, membranoproliferative, and collapsing FSGS seem to be the more frequently seen patterns associated with Kala-azar nephropathy, the severity of which may vary from mononuclear interstitial infiltration to a severe, diffuse, inflammatory infiltrate composed by macrophages, lymphocytes and plasma cells⁵⁷. On immunofluorescence microscopy, IgG, IgM, IGA and C3 deposits in the mesangial matrix may be found⁵⁷. Experimentally, tubular and interstitial lesions have been the most frequently Kala-azar-associated kidney lesions. However, amyloid deposits, rapidly progressive glomerulonephritis with the nephrotic syndrome, have been reported in human leishmaniasis^{58,59}. Experimental infection by *L. donovani* may end-up with amyloid deposition, following an initially diffuse proliferative glomerular lesion⁶⁰. The finding of *amastigote* forms in the kidney is a rare event, yet it is possible to identify *Leishmania* antigens in inflammatory infiltrates⁵⁴.

Treatment and evolution

Pentavalent antimonium compounds are still the drugs of choice in treating visceral leishmaniasis. However, amphotericine B may be equally effective. Usually, the kidney changes disappear soon after infection control.

SCHISTOSOMIASIS

Introduction

Schistosomiasis is a parasitic disease produced by parasites of the genus *Schistosoma*. Three main species - *S. Mansoni*, *S. japonicum* e *S. haematobium* -, and two other with restricted distribution - *S. mekongi* e *S. intercalatum* - are the causative agents of human

disease⁷. The parasite's adult forms infest its final host mesenteric vessels. *S. mansoni* is usually found in South America and the Caribbean, *S. haematobium* in Africa and Middle East, *S. intercalatum* in several areas of southeast Asia and *S. japonicum* in China and the Philippines⁷. The disease has been registered in 74 different countries in tropical areas, especially in Africa, East Mediterranean and South America. Globally, more than 200 million individuals are infected, 120 million will develop symptoms, 20 million progresses to severe illness, and 100,000 die each year due to schistosomiasis⁷.

Clinical presentation

Schistosomiasis is a variably severe, chronic illness, humans being its ultimate host. The adult parasite occupies liver and spleen vessels, with evolution depending upon host's immune response¹⁴. Most infected individuals remain asymptomatic. Typically, the disease follows a two-phases course: i) early infection - *cerariae* skin penetration, characterized by allergic symptoms, including skin rash, followed by fever, headache, anorexia, abdominal pain, swollen lymph nodes and, eventually nausea, vomiting, diarrhea and dry cough; ii) a late course - usually starting after six months, and lasting for several years, with pulmonary and portal hypertension, ascitis and esophageal varicosities¹⁴. Increased blood eosinophils are usually present⁷.

Kidney involvement

S. mansoni

Kidney involvement in all forms of schistosomiasis has been estimate to be around 5 to 6%, reaching up to 15% when liver and spleen are compromised⁶¹. Glomerular lesions have been demonstrated in 10 to 12% of autopsy cases. As much as 20% of *S. mansoni* infected patients present with proteinuria⁶². Schistosomiasis glomerulopathy may be initially symptomless, evolving into proteinuria and nephrotic syndrome, or non-nephrotic proteinuria and microscopic hematuria. A small percentage of patients may progress to chronic kidney disease⁶². Kidney biopsy may show basal membrane deposition of immune complexes holding *Schistosoma* antigens⁷. *Schistosoma* ova deposition-associated granulomas have been reported in kidney tissue⁶³.

Pathophysiology

Pathophysiology of glomerular lesions holds some similarities with malaria. It seems to depend upon development of immune mechanisms. Presence of parasite antigens appear to be related with occurrence of glomerular disease, such finding having been demonstrated in experimental and clinical events of *S. mansoni* infection^{64,65}. *Schistosoma* antigens have been detected in kidney tissues in 44% of patients with moderate proteinuria, and in 63% of those with the nephrotic syndrome, and advanced kidney disease⁶⁶. Circulating immune complexes bearing parasite antigens, as well as *Schistosoma* antigen-containing glomerular deposits, have been reported, strengthening the impression of immune-mediated lesions⁶⁷. Anti-DNA antibodies have been found in *S. japonicum*-infected hamsters, suggesting that development of such antibodies could play a role in B-lymphocytes activation⁶⁸. Apparently, the level of proteinuria and the severity of kidney disease correlate with the intensity of liver macrophages dysfunction⁶⁹.

Pathology

Mesangial proliferative and membranoproliferative glomerular lesions have been more often seen in patients presenting with liver and spleen schistosomiasis⁶¹. The mesangium is the glomerular structure usually involved in kidney schistosomiasis. Mesangial matrix expansion, accompanied by mesangial cells hypertrophy and hyperplasia, granular dense-deposits in subendothelial and mesangial location may be seen⁶¹. IgM, IgG, C3 and, occasionally, IgA deposits may appear by immunofluorescence examination⁶¹. Experimentally, mesangial proliferative lesion is the predominant variety of glomerular lesions – *Schistosoma* antigens having been identified even without the accompanying antibodies, suggesting their being embedded in the glomerular structures⁶¹. Membranous disease is rarely seen, its relationship with schistosomiasis doubted on clinical and experimental data. Amyloid renal disease is rarely seen in association with schistosomiasis and other parasitic diseases⁶¹. In a recent Brazilian study, 8/63 individuals had abnormal albuminuria. On kidney biopsy, mesangial expansion was evidenced in all; mesangial cell proliferation was visible in 5, and basal membrane duplication in 4 patients. Focal and segmental glomerular sclerosis appeared in 4 patients⁷⁰. Electron microscopy revealed subendothelial electron-dense deposits with predominantly IgG and IgM deposition, and occasional IgA and C3, along the basal membrane⁷⁰. Additionally, minimal changes nephropathy may occur in asymptomatic individuals; yet mesangial proliferation has prevailed⁶². Based on pathology findings, a five categories classification of schistosomiasis nephropathy has been proposed: i) mesangial proliferative lesion; ii) membranoproliferative nephropathy; iii) FSGS; iv) exudative glomerulitis; v) amyloid deposit⁷¹. Patients presenting with mesangial proliferative lesions are usually asymptomatic or have mild proteinuria and microscopic hematuria, yet may evolve into full nephrotic syndrome and ESRD⁷². Patients showing membranoproliferative changes usually present with low CH50, C3 and C4 levels, suggesting a classical activation of the complement system. It has been demonstrated that mesangial proliferative lesions may undergo transformation into membranoproliferative lesions⁷³. Ruling out Hepatitis B and C virus infection is mandatory. FSGS was the only lesion identified in 11 to 38% of infected individuals – lesions not significantly differing from the idiopathic variety⁷². Kidney lesions being a primary tissue response to *Schistosoma* infection - as in HIV virus infection -, or focal and segmental scarring of prior mesangial proliferative lesions have been subject of speculation⁷³. Other pathological pictures have occasionally been reported⁷³.

Evolution and treatment

Several previous studies suggest that schistosomiasis kidney lesions may be irreversible, possibly because lately identified⁶². That is particularly so when proliferative lesions occur⁶⁰. All infected patients should be treated to eradicate the parasite. Two drugs are currently available for schistosomiasis therapy: praziquantel (single dose – 50 mg/kg) and oxaminiquine (single dose - 15 mg/kg). Frequent adverse effects are nausea, dizziness and skin rash¹⁴.

REFERENCES

- Basu G, Chrispal A, Boorugu H, et al. Acute kidney injury in tropical acute febrile illness in a tertiary care centre--RIFLE criteria validation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):524-31.
- Daher EF, Lima RS, Silva Junior GB, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. *Braz J Infect Dis* 2010;14(1):3-10.
- Daher EF, Marques CN, Lima RS, et al. Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit - an assessment of prognostic factors. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(9-10):128-33.
- Clementi A, Battaglia G, Floris M, et al. Renal involvement in leishmaniasis: a review of the literature. *NDT Plus*. 2011;4(3):147-52.
- Oliveira RA, Silva GB Jr, Souza CJ, et al. Evaluation of renal function in leprosy: a study of 59 consecutive patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):256-62.
- Daher Ede F, da Silva GB Jr, Barros EJ. Renal tuberculosis in the modern era. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(1):54-64.
- Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
- Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(6):1307-14.
- Daher Ede F, Silva Júnior GB, Damasceno RT, et al. End-stage renal disease due to delayed diagnosis of renal tuberculosis: a fatal case report. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(1):169-10.
- Figueiredo AA, Lucon AM, Arvellos AN, et al. A better understanding of urogenital tuberculosis pathophysiology based on radiological findings. *Eur J Radiol*. 2010;76(2):246-57.
- Berta M, Sturm G, Juri L, et al. Bacteriological diagnosis of renal tuberculosis: an experience at the regional laboratory in Córdoba Province, Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2011;43(3):191-4.
- Muttarak M, ChiangMai WN, Lojanapiwat B. Tuberculosis of the genitourinary tract: imaging features with pathological correlation. *Singapore Med J*. 2005;46(10):568-74.
- Chaudhari AP, Ranganath R, Pavan M. Unusual presentation of renal tuberculosis. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(3):207-9.
- Ministério da Saúde (Brazilian Ministry of Health). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica (Epidemiology Surveillance Guide) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 7^a edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(12):757-71.
- Daher E, Zanetta DM, Cavalcante MB, et al. Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(4):630-4.
- Spichler A, Mook M, Chapola EG, et al. Weil's disease: an unusually fulminant presentation characterized by pulmonary hemorrhage and shock. *Braz J Infect Dis*. 2005;9(4):336-40.
- Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS. Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron*. 1990;55(2):146-51.
- Abdulkader RC, Seguro AC, Malheiro PS, et al. Peculiar electrolytic and hormonal abnormalities in acute renal failure due to leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;54(1):1-6.
- Yang CW. Leptospirosis renal disease: understanding the initiation by Toll-like receptors. *Kidney Int*. 2007;72(8):918-25.
- Araujo ER, Seguro AC, Spichler A, et al. Acute kidney injury in human leptospirosis: an immunohistochemical study with pathophysiological correlation. *Virchows Arch*. 2010;456(4):367-75.
- Daher Ede F, Zanetta DM, Abdulkader RC. Pattern of renal function recovery after leptospirosis acute renal failure. *Nephron Clin Pract*. 2004;98(1):c8-14.
- Daher EF, Silva GB Junior, de Abreu KL, et al. Leptospirosis-associated acute kidney injury: penicillin at the late stage is still controversial. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(4):420-5.
- Spichler A, Ko AI, Silva EF, et al. Reversal of renal tubule transporter downregulation during severe leptospirosis with antimicrobial therapy. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(6):1111-9.

25. Daher EF, Silva GB Jr, Lima RS, et al. Different patterns in a cohort of patients with severe leptospirosis (Weil syndrome): effects of an educational program in an endemic area. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85(3):479-84.
26. World Health Organization. Global leprosy situation, 2010. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;85(35):337-48.
27. Da Silva Junior GB, Daher Ede F. Renal involvement in leprosy: retrospective analysis of 461 cases in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2006;10(2):107-12.
28. Mitsuda K, Ogawa M. A study of 150 autopsies on cases of leprosy. *Int J Lepr.* 1937;5:53-60.
29. Daher EF, Silva GB Jr, Cezar LC, et al. Renal dysfunction in leprosy: a historical cohort of 923 patients in Brazil. *Trop Doct.* 2011;41(3):148-50.
30. Kirsztajn GM, Pereira AB. Comprometimento renal na hanseníase. In: Cruz J, Barros RT, (editores). *Atualidades em nefrologia.* 4th ed. São Paulo, Sarvier; 1994. p. 144-53.
31. Chugh KS, Sakhuja V. End stage renal disease in leprosy. *Int J Artif Organs.* 1986;9(1):9-10.
32. Cöloglu AS. Immune complex glomerulonephritis in leprosy. *Lepr Rev.* 1979;50(3):213-22.
33. Nakayama EE, Ura S, Fleury RN, et al. Renal lesions in Leprosy: a retrospective study of 199 autopsies. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(1):26-30.
34. Ahsan N, Wheeler DE, Palmer BF. Leprosy-associated renal disease: case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(8):1546-52.
35. Sharma A, Gupta R, Khaira A, et al. Renal involvement in leprosy: report of progression from diffuse proliferative to crescentic glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2010;14(3):268-71.
36. Silva Junior GB, Barbosa OA, Barros Rde M, et al. Amyloidosis and end-stage renal disease associated with leprosy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(4):474-6.
37. Mittal MM, Agarwal SC, Maheshwari HB, et al. Renal lesions in leprosy. *Arch Pathol.* 1972;93(1):8-12.
38. Powell CS, Swan LL. Leprosy: Pathologic changes observed in fifty consecutive necropsies. *Am J Pathol.* 1955;31:1131.
39. Johnny KV, Karat ABA, Rao PPS, et al. Glomerulonephritis in leprosy – percutaneous renal biopsy study. *Lepr Rev.* 1975;46(1):29-37.
40. Bulbol WS, Silva EB, Souza JJS, et al. Alterações renais em pacientes com malária por *Plasmodium falciparum*. *J Bras Nefrol.* 1998;20:198-206.
41. Barsoum RS. Malarial nephropathies. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(6):1588-97.
42. Elsheikha HM, Sheashaa HA. Epidemiology, pathophysiology, management and outcome of renal dysfunction associated with plasmodia infection. *Parasitol Res.* 2007;101(5):1183-90.
43. Asounga AG, Assambo-Kieli C, Mafoua A, et al. Etiology and outcome of acute renal failure in children in Congo-Brazzaville. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2000;11(1):40-3.
44. Dantas-Torres F, Brandão-Filho SP. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006;48(3):151-6.
45. Albuquerque PL, Silva Junior GB, Freire CC, et al. Urbanization of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;26(4):330-3.
46. Agenor Araújo Lima Verde F, Araújo Lima Verde F, De Francesco Daher E, et al. Renal tubular dysfunction in human visceral leishmaniasis (Kala-azar). *Clin Nephrol.* 2009;71(5):492-500.
47. Elnojomi NA, Musa AM, Younis BM, et al. Surrogate markers of subtle renal injury in patients with visceral leishmaniasis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21(5):872-5.
48. Salgado Filho N, Ferreira TMAF, Costa JML. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:217-221.
49. Verde FA, Verde FA, Veronese FJ, et al. Hyponatremia in visceral leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2010;52(5):253-8.
50. Daher EF, Rocha NA, Oliveira MJ, et al. Renal function improvement with pentavalent antimonial agents in patients with visceral leishmaniasis. *Am J Nephrol.* 2011;33(4):332-6.
51. Rocha NA, Oliveira MJ, Franco LF, et al. Comparative analysis of pediatric and adult visceral leishmaniasis in Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; [Epub ahead of print].
52. Libório AB, Rocha NA, Oliveira MJ, et al. Acute kidney injury in children with visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(5):451-4.
53. Oliveira MJ, Silva Junior GB, Abreu KL, et al. Risk factors for acute kidney injury in visceral leishmaniasis (Kala-azar). *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(3):449-53.
54. Costa FA, Prianti MG, Silva TC, et al. T cells, adhesion molecules and modulation of apoptosis in visceral leishmaniasis glomerulonephritis. *BMC Infect Dis.* 2010;10:112.
55. Prianti MG, Yokoo M, Saldanha LC, et al. Leishmania (Leishmania) chagasi-infected mice as a model for the study of glomerular lesions in visceral leishmaniasis. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(6):819-23.
56. Lima Verde FA, Lima Verde FA, Lima Verde IA, et al. Evaluation of renal function in human visceral leishmaniasis (kala-azar): a prospective study on 50 patients from Brazil. *J Nephrol.* 2007;20(4):430-6.
57. Kumar PV, Daneshbod Y, Sadeghipoor A. Leishmania in the glomerulus. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(8):935-6.
58. Navarro M, Bonet J, Bonal J, et al. Secondary amyloidosis with irreversible acute renal failure caused by visceral leishmaniasis in a patient with AIDS. *Nefrología.* 2006;26(6):745-6.
59. de Vallière S, Mary C, Joneberg JE, et al. AA-amyloidosis caused by visceral leishmaniasis in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(2):209-12.
60. Oliveira AV, Roque-Barreira MC, Sartori A, et al. Mesangial proliferative glomerulonephritis associated with progressive amyloid deposition in hamsters experimentally infected with leishmania donovani. *Am J Pathol.* 1985;120(2):256-62.
61. Brito TD, Nussenzeig I, Carneiro CR, et al. Schistosoma mansoni associated glomerulopathy. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1999;41(5):269-72.
62. Martinelli R, Rocha H. Envolvimento glomerular na esquistossomose mansônica. *J Bras Nefrol.* 1996;18:279-282.
63. Dial C, Noël LH. Eggs in the kidney. *Kidney Int.* 2010;77:934.
64. Moriearty PL, Brito E. Evolution of renal antischistosome antibodies in human Schistosomiasis mansoni. *Am J Trop Med Hyg.* 1977;26(4):717-22.
65. Carlier Y, Bout D, Bina JC, et al. Immunological studies in human schistosomiasis. I. Parasitic antigen in urine. *Am J Trop Med Hyg.* 1975;24(6 Pt 1):949-54.
66. Sobh MA, Moustafa FE, Sally SM, et al. Characterization of kidney lesions in early schistosomal-specific nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1988;3(4):392-8.
67. Houba V. Immunologic aspects of renal lesions associated with malaria. *Kidney Int.* 1979;16(1):3-8.
68. Hillyer GV, Lewert RM. Studies on renal pathology on hamsters infected with Schistosoma mansoni and S. japonicum. *Am J Trop Med Hyg.* 1974;23(3):404-11.
69. van Velthuysen ML, Florquin S. Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(1):55-66.
70. Rodrigues VL, Otoni A, Voietta I, et al. Glomerulonephritis in schistosomiasis mansoni: a time to reappraise. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(6):638-42.
71. Barsoum RS. Schistosomal glomerulopathies. *Kidney Int.* 1993;44(1):1-12.
72. Nussenzeig I, Brito T, Carneiro CRW, et al. Human Schistosoma mansoni-associated glomerulopathy in Brazil. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(1):4-7.
73. Bourée P. Parasitoses urinaires. *Ann Urol (Paris).* 2005;39:232-46.

Vitamin D and tuberculosis*

Vitamina D e tuberculose

Ana Lúcia Innaco de Carvalho¹, Nilton José Ferreira Cavalcante²

*Institute of Infectious Diseases Emilio Ribas. São Paulo, SP, Brazil.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The vitamin can be obtained from certain foods or through the exposition to solar light. It works together the parathyroid hormone to keep the sanguineous calcium levels, but it has an interesting participation in immunologic mechanisms of regulation, mainly of the infectious illnesses, being present in the history of the tuberculosis for a long time. The aim of this study is to revise what has been published, on the role of vitamin D in the tuberculosis physiopathology.

CONTENTS: This review deals with immunological mechanisms in tuberculosis infection, the involvement of vitamin D in this mechanisms and what is its applicability in clinical practice for the treatment of tuberculosis.

CONCLUSION: Vitamin D can be beneficial as adjuvant therapy in the treatment of tuberculosis. It would be appealing, in a country with our features, that a greater interest in the study of this topic occurred.

Keywords: Calciferol, Calcitrol, Tuberculosis, Vitamin D.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A vitamina pode ser obtida dos alimentos ou através da exposição à luz solar. Trabalha junto com o hormônio paratireoideano para manter os níveis de cálcio sanguíneo, mas tem uma interessante participação em mecanismos de regulação imunológicos, principalmente das doenças infecciosas, estando presente na história da tuberculose há muito tempo. O objetivo deste estudo foi revisar o do que já foi publicado, sobre o papel da vitamina D na fisiopatologia da tuberculose.

CONTEÚDO: Esta revisão trata sobre mecanismos imunológi-

cos na infecção por tuberculose, o envolvimento da vitamina D nesses mecanismos e qual a sua aplicabilidade na prática médica para o tratamento da tuberculose.

CONCLUSÃO: A vitamina D pode ser benéfica como terapia adjuvante no tratamento da tuberculose. Seria atraente, em um país com características climáticas e econômicas como o Brasil, que ocorresse um interesse maior no estudo desse tema.

Descritores: Calciferol, Calcitrol, Tuberculose, Vitamina D.

INTRODUCTION

The most known role of vitamin D is the calcium regulation, but this vitamin-hormone has also gained importance in medicine due to its interesting participation in immunological regulation mechanisms, mainly those of infectious diseases. For many decades¹, even in the pre-antibiotic²⁻⁴ era and before the cod liver oil was used, the vitamin D has been prescribed in the treatment of tuberculosis, associated with exposure to sun light⁵.

Early studies have mentioned the importance of the vitamin D in the monocyte activity against mycobacterial infections, and latter ones have shown that the vitamin helps against the infection through the induction of catelicidine peptidium, which has microbicidal activity, in macrophages.

But, is vitamin D really important in the susceptibility, prophylaxis, or treatment of tuberculosis infection?

In this article, some of what has been published about the subject of the vitamin D and its role in the physiopathology of tuberculosis is reviewed, as well as its clinical implementation and usages.

CHEMICAL ASPECTS, SOURCES, PHYSIOLOGICAL NEED OF VITAMIN D

The vitamin D is a secosteroid hormone. Its structure is very similar to those of steroids if not for the fact that two carbon atoms rings of the usual four, are not joint, as observable in figure 1.

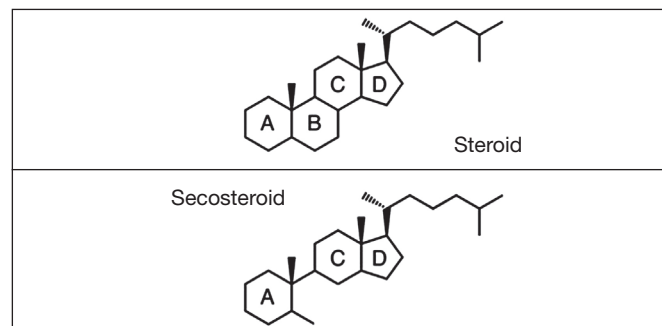


Figure 1 - Schematic of molecular structure of steroids and secosteroids.

1. MD, PhD, General Medical Clinic and Clinical Pathologist of Emilio Ribas Institute of Infectious Diseases. São Paulo, SP, Brazil.

2. MD, PhD, Coordinator of Post Graduate in Infectious Disease Public Health and Hospital Infection Control Chairman of the Institute of Infectious Diseases Emilio Ribas. São Paulo, SP, Brazil.

Presented on September 18, 2012.

Accepted for publication March 27, 2013.

Address correspondence to:

Ana Lúcia Innaco de Carvalho, M.D.

Rua Vergueiro, 1353 cj. 901.

04101-000 São Paulo, SP.

Phone: (11) 5572-8084

E-mail: analuic@uol.com.br

It can be obtained from food as vitamin D₃ (coleciferol), vitamin D₂ (ergocalciferol) and the ergosterol, a molecule derived from the plants' sterol. Its unique structure causes it and its metabolites to be susceptible to oxidation, conformational changes induced by ultraviolet rays and free radicals.

The second process for the body to obtain vitamin D is the exposure to the sunlight. The UVB rays (290-315nm) go through the skin and cause the photolysis of the pro-vitamin D₃ (7-dihydrocolesterol) to pre-vitamin D₃^{6,7}. Once formed, the pre-vitamin D₃ suffers a thermal isomerization and transforms into the vitamin D₃. When the vitamin D enters the circulation, both from intestinal absorption or from the skin, it links with the D Binding Protein (DBP), a globular protein of 58 KDa⁸.

The first step on the metabolic activation of the vitamin D is the enzymatic catalisation of an OH from the carbon 25 to generate the 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], the circulating form of the vitamin D. This process takes place in the liver^{9,10}.

The 25(OH)D enters the circulation and binds strongly to the DBP¹¹. Only small quantities of 25(OH)D are now free and capable of intramembranous diffusion to exert their biological function.

The conversion of 25(OH)D into 1,25 dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D], the calcitrol, is made by the enzyme 1 α -hydroxylase and occurs mainly in the kidneys, even though it has been related to happen in other parts of the body, including the brain¹²⁻¹⁶.

The half-life of the 25(OH)D in the circulation is about 2-3 weeks (17 days) and for that reason is a good indicator of the level of vitamin D in the body.

The 1,25(OH)₂D or calcitrol is considered the hormonal form of vitamin D, and is a more active form. It, together with the parathyroid hormone, keeps the calcium levels in the blood, raises the absorption of calcium by the intestine, reduces the calcium elimination through urine and prevents loss of calcium from the bones. Various studies have shown that a single dose of full-body exposition to sunlight or UVB rays capable of producing soft erythema is the equivalent to an oral dose of 250-625 μ g (10.000-25.000 UI) of vitamin D¹⁸⁻²¹.

For individuals with dark skin the exposure needed is 10 times longer, the reason is the melanin in the skin, which competes for the UVB photons and diminishes the efficiency of the process over the pre-vitamin^{22,23}.

According to the 2011 directive of "Endocrine Society"²⁴, newborn and children under 1 year old need at least 400 UI/day of vitamin D to grow with bone health. Children over 1 year old need 600 UI/day but 1000 UI/day may be required to elevate the blood level of 25(OH)D consistently over 30 ng/mL.

Adults aged between 19 and 70 need 600 UI/day to maximize bone health and muscle function, over the age of 70, 800 UI/day are needed. To obtain 25(OH)D levels of over 30 ng/mL in the adult cases can take, in the least, 1.500 – 2.000 UI/day. The recommended level of the vitamin D for children and adults is between 40 and 60 ng/mL. Pregnant and lactating women need a minimal of 600 UI/day and 1500 UI/day to keep levels of 25(OH)D over 30 ng/mL.

Obese people or under anticonvulsive, glucocorticoids, antifungals (as cetoconazol) or AIDS medicines need 2 to 3 times more vitamin D to fulfill their physiological needs.

Directives recommend that, for individuals deficient of the vitamin, higher levels may be necessary to correct, treat and prevent the

condition (2.000 UI/day for children under 1 year old, 4.000 UI/day for those between 1 and 18 years, and up to 10.000 UI/day for adults). Both vitamin D₂ and D₃ are good to fight the deficiency.

Overdose of vitamin D could induce toxicity, that causes: loss of appetite, nausea and vomiting, fatigue, muscle weakness, polyuria, polydipsia, nocturia, hypercalcemia, nervousness and tremors, increase of blood pressure, acute or chronic renal failure, and different levels of hyperphosphatemia^{25,26}.

No case of hypervitaminosis D caused by exposure to sunlight has been related²⁷. The pre-vitamin D during a long exposure to UVB rays is photolysed mainly into a biologically inactive isomer, the lumisterol²⁸. Once formed it remains in a quasi-photostationary state and only 10-15% of the provitamin are converted. On the other hand, the coleciferol is sensitive to the radiation of UVB rays and converts to: 5,6 trans-coleciferol, supersterol and supersterol II²⁹.

ABOUT TUBERCULOSIS

Tuberculosis is one of the deadliest human diseases. According to the World Health Organization (WHO), 9.400.000 new cases and 1.700.000 deaths caused by the disease in 2009. The risk grows with the spread of the AIDS and new mycobacteria resistant to the medicines used³⁰. A third of the world population, around 2 billion people, is already infected. The majority do not develop the disease, despite the resilience of the pathogen, explaining the survival of this micro-organism. Less than 10% of the infected develop the disease, but when not treated it is fatal in 50% of the cases.

Only five bacillus of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) are needed to infect humans³¹, even so, only aerosol particles are small enough to reach the alveolar space (< 5-10 μ m) and are considered infectious. After the inhalation of the aerosols, the Mtb is phagocytosed by the alveolar macrophages, starting an immunological response by the host, with the participation of a series of innate and acquired defense mechanisms.

The role of the vitamin D in the response to the *Mycobacterium tuberculosis*

The immune response acquired to the mycobacterium is well established with the importance of TH1/IFN- γ ³².

The Mtb survives inside the phagosome during its initial state of maturation, keeping it from fusing with lysosomes^{33,34-36}.

In the phagosome, it has easy access to iron molecules needed by the host for various defense mechanisms³⁷ and is able to promote its own intracellular survival³⁸.

Even so, some phagosomes manage to evolve to their final maturing stage, but those active macrophages can fail to eradicate the Mtb³⁹, that survives in a latent stage with poor metabolic activity, without producing illness.

There is, whatsoever, a risk that this situation changes and leads to the posterior development of the disease.

The antigens from Mtb inside phagosome were exposed to the surface of the macrophage linked to Major Histocompatibility Complex II. Those stimulate CD4 Lymphocytes, also known as T Helper-1, potent producers of gamma-interferon (INF- γ).

The INF- γ is a central factor in the activation of mycobactericidal properties in the macrophages and is considered crucial in the pro-

tection against tuberculosis. Despite residing in the macrophage, the Mtb is also capable of stimulating CD8+ cells restricted to class I MHC. The CD8+ cells, similarly to CD4+, can produce INF- γ , but their primary function is the death of the target cell by lysis³⁹. The innate immunological response to the Mtb involves a series of recognition macrophages receptors, the pattern recognition receptors (PRRs), such as the Toll-like receptors (TLRs)⁴⁰ and other non-TRLs as the NOD-like receptors (Nucleotide Oligomerization Domain Like Receptors) and C-type lectin⁴¹. The innate response is the first defense of the host. The recognition of the micobacteria by the PRRs induces genes expression of defense substances. Among the products of those genes, the vitamin D receptor (VDR) and the Cyp27b1 seem to be induced by the link of the type 2 TRL receptor of macrophages with mycobacterial antigens. The Cyp27b1 is a 25-hidroxitamin D 1- α -hidroxilasis that catalyses 25 (OH)D into 1,25 (OH)₂D or calcitrol⁴². The complex formed by the link between VDR and 1,25 (OH)₂D provokes, in the macrophage, the expression of the catelicidine peptide⁴³, which is very important in the mycobactericidal activity in macrophages. The catelicidine mediates the immune response to the Mtb^{44,45} and induces the autophagy in macrophages and monocytes⁴⁶. Studies also show that mutations and polymorphisms in the genes related to immunity lead to susceptibility to the infection by Mtb, as in the polymorphisms of VDR⁴⁷. That way the vitamin D modulates the activity monocyte-macrophage and has an important role in the innate immunity of the host to tuberculosis, since the macrophage is a crucial element in the pathogenesis of this infection.

Correlation between vitamin D and tuberculosis treatment: bibliographical revision

There are many works about vitamin D supplementation and correction of deficiencies in the treatment and prophylaxis of tuberculosis⁴⁷⁻⁵⁸. Martineau and col⁵⁹ have demonstrated that a single dose of ergocalciferol "in vivo" has beneficial effects in the overall blood to inhibit the "in vitro" growth of mycobacteria. Morcos and col⁶⁰ have demonstrated faster resolution of the tuberculosis symptoms and gain of weight in children treated with daily doses of vitamin D as complement to the standard treatment for 2 months. Nursyam et al.⁶¹ have observed the reduction of six weeks in the time of conversion of sputum (the culture become negative) of a group treated with the standard therapy and 100.000 UI/day of vitamin D, against the group treated solely with the conventional therapy. In 2008, Nnoaham and Kelechi⁶² published a meta analysis that reviewed 151 articles published between 1980 and 2006, identified through Medline. This review was restricted to articles and researches that compared blood levels of vitamin D in patients with tuberculosis, not necessarily under treatment, with a control group of healthy individuals. It excluded data in which patients had vegetarian diets or were bearers of other commorbidities, revisions and correspondences, the ones which related vitamin D to ethnic group and the ones that had no control individuals. Seven (7) articles involving 531 participants were left.

In the end, the conclusion was that low levels of vitamin D are associated with a high risk of active tuberculosis, but more studies were needed to establish more firmly the basis of that association. In 2009, a randomized study conducted by Wejse⁶³ observed no difference between the group that received the vitamin and the one that received the placebo. This study caused a great impact and served as a warning that the effects of vitamin D can be modest and that future studies must be led with caution. It is discussed, though, if the dosage and interval between the vitamin D applied were sufficient for positive results, since the blood concentrations of vitamin D were not different between the 2 groups studied⁶⁴. Another review of randomized and controlled studies made in 2009 searched for standing ground for the treatment and prevention of infectious diseases with vitamin D. This review reinforced the conclusion that more rigorous studies are still needed to evaluate the relationship between vitamin D and the immune response to viral and bacterial infections. In 2010, a new article about new anti-tuberculosis drugs being developed⁶⁶ as a measure against the association of HIV and tuberculosis and the emergence of new multi-resistant isolates of Mtb. This review explains that the deficiency of vitamin D is a risk for the contraction of tuberculosis. It also refers to the genetic differences in the VDR and the susceptibility to tuberculosis^{47,67,68}. That same year, Martineau, in a multicentre study that involved brazilian patients and researchers⁶⁹, studied the genotypic variant Gc of the vitamin D binding protein (DBP), that has a different affinity to the vitamin D metabolites, and verified if this genotype is associated with susceptibility to tuberculosis. The Gc1F (F=faster) and the Gc1S (S=slow) variants have greater affinity to the 25(OH)D than the Gc2⁷⁰. It was observed that the Gc2/2 genotype was strongly associated with the susceptibility to active tuberculosis in the group of Asian patients from Gujarati (originary from the United Kingdom) when compared to the Gc1/1 genotype. This association only happen when the blood concentration of 25(OH)D was < 20 nmol/L (8 ng/mL), and not with values \geq 20 nmol/L. No association between the Gc genotype and tuberculosis was observed in other ethnic groups studied (Brazilians and south Africans). Authors discussed this result, referring that it has already been demonstrated that individuals with the skin very pigmented have higher frequency of the 1F⁷¹ allele and would have a benefit in survival due to the smaller penetration of the UVB rays in their skins. January 2011 Martineau published⁷² a new controlled study in which the administration of 4 doses of 2,5 mg(100.000 UI) of vitamin D raised the blood concentration of 25(OH)D in patients under the intensive treatment for tuberculosis. The vitamin did not reduce the sputum conversion time in all the patients, but accelerated significantly the conversion in participants presenting the TaqI genotype of the vitamin D receptor. The VDRs occur as genetic variants or polymorphisms⁷³. The Talq and FokI variants were also studied. The presence of the allele t of the TaqI polymorphism of VDR is related to the phagocytosis of Mtb induced by calcitrol "in vitro"⁷⁴ and a 10 times faster sputum conversion in patients with pulmonary tuberculosis⁷⁵. On the contrary, the f allele of the FokI polymorphism of VDR is related to the reduction of the transcriptional activity⁷⁶, reduction in the phagocytosis induced by calcitrol⁷⁴ and decrease of culture sputum conversion speed⁷⁵.

CONCLUSION

It is known that vitamin D deficiency has been raising in the last decades. As the majority of the circulating 25(OH)D is derived from exposure to sunlight, the deficiency is attributed to the indoors lifestyle, old age, avoidance of sunlight, sunlight protectors, the reduction of vitamin D bearing foods and the increase in obesity, for the adipose tissue absorbs the vitamin^{16,77}.

Generally speaking, the vitamin D seems to be benefic as an adjuvant therapy in the treatment of tuberculosis.

The main limitation about its applicability is the lack of randomized clinical works on the subject. Future clinical studies will have to consider: dosage; ethnic group; geographical location; age; HIV associated pathologies; the use of antiretroviral or antituberculosis therapies that reduce the absorption of vitamin D^{62,78}; BBP and VDR genetic variants; and toxicity.

The variables are many. In face of the facts here exposed it would seem the vitamin D can be beneficial as an adjuvant therapy in the tuberculosis treatment.

It would be interesting for a country such as Brazil further research on the subject, most importantly to make the correlation between patients with vitamin D deficiency and patients infected by Mtb and its communicants. Actually, the value of the procedures table of the Unified Health System (Sistema Único de Saúde) (<http://sigtap.datasus.gov.br>) of the 25(OH)D dosage is R\$ 15,24. The blood dosage of calcium and phosphorus cost R\$ 1,85 each and the cost of colecalciferol manipulation is low.

REFERENCES

- Rook GA. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(4):768-70.
- Dowling GB, Prosser Thomas EW. Treatment of lupus vulgaris with calciferol. *Lancet*. 1946;247(6408):919-22.
- Ellman P, Anderson K. Calciferol in tuberculous peritonitis with disseminated tuberculosis. *BMJ*. 1948;1(4547):394.
- Brincourt J. Liquefying effect on suppurations of an oral dose of calciferol. *Presse Med*. 1969;77(13):467-70.
- Bennett JH. The pathology and treatment of pulmonary tuberculosis, 1st ed. Edinburgh: Sutherland and Knox; 1853. p. 138.
- MacLaughlin JA, Holick MF. Biochemistry and physiology of the skin. In: Goldsmith LA, (editor). *Photobiology of vitamin D3 in the skin*. New York: Oxford University Press; 1983. p. 734-54.
- Esvelt RP, Schnoes HK, Deluca HF. Vitamin D3 from rat skins irradiated in vitro with ultraviolet light. *Arch Biochem Biophys*. 1978;188(2):282-6.
- Hollis BW. Comparison of equilibrium and disequilibrium assay conditions for ergocalceferol, cholecalciferol and their major metabolites. *J Steroid Biochem*. 1984;21(1):81-6.
- Haddad JG, Stamp TCB. Circulating 25(OH)D in man. *Am J Med*. 1974;57(1):57-62.
- Hollis BW, Pittard WB. Evaluation of the total fetomaternal vitamin D relationships at term: evidence for racial differences. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(4):652-7.
- Bikle DD, Gee E, Halloran BP, et al. Assessment of free fractions of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(4):954-9.
- Eyles D, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21-30.
- Holick MF. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and clinical applications. *Bone*. 1995;17(2):107S-111.
- Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxy vitamin D3-1-alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):888-94.
- Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, et al. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;215(1):31-8.
- Adams J, Gacad M. Characterization of 1-hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Exp Med*. 1985;161(4):755-65.
- Smith JE, Goodman DS. The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 25(OH)D in human plasma. *J Clin Invest*. 1971;50(10):2159-67.
- Adams JS, Clements TL, Parrish JA, et al. Vitamin D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin D-deficient subjects. *N Engl J Med*. 1982;306(12):722-5.
- Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res*. 1998;13(8):1238-42.
- Matsuoka LY, Wortsman J, Hollis BW. Suntanning and cutaneous synthesis of vitamin D3. *J Lab Clin Med*. 1990;116(1):87-90.
- Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(Suppl):638S-645.
- Clemens T, Henderson SL, Adams J, et al. Increased skin pigmentation reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. *Lancet*. 1982;1(8263):74-76.
- Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, et al. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol*. 1991;127(4):536-8.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
- Howard J, Meyer R. Intoxication with vitamin D. *J Clin Endocrinol*. 1948;8(11):895-909.
- Leake CD. Vitamin D toxicity. *Cal West Med*. 1936;44(3):149-50.
- Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):717-26.
- Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2007;460(2):213-7.
- Webb AR, deCosta BR, Kolick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(5):882-7.
- Kaufmann SH, McMichael AJ. Annulling a dangerous liaison: vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. *Nat Med*. 2005;11(4 Suppl):S33-44.
- Dannenberg AM. Pathophysiology: basic aspects. In: Schlossberg D, (editor). *Tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial infections*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 17-47.
- Kaufmann SH. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nat Rev Immunol*. 2001;1(1):20-30.
- Armstrong JA, Hart PD. Phagosome-lysosome interactions in cultured macrophages infected with virulent tubercle bacilli: reversal of the usual nonfusion pattern and observations on bacterial survival. *J Exp Med*. 1975;142(1):1-16.
- Russell DG, Dant J, Sturgill-Koszycki S. Mycobacterium avium- and Mycobacterium tuberculosis-containing vacuoles are dynamic, fusion-competent vesicles that are accessible to glycosphingolipids from the host cell plasmalemma. *J Immunol* 1996;156(12):4764-73.
- Harth G, Horwitz MA. An inhibitor of exported Mycobacterium tuberculosis glutamine synthetase selectively blocks the growth of pathogenic mycobacteria in axenic culture and in human monocytes: extracellular proteins as potential novel drug targets. *J Exp Med*. 1999;189(9):1425-35.

36. Ferrari G, Langen H, Naito M, et al. Coat protein on phagosomes involved in the intracellular survival of mycobacteria. *Cell*. 1999;97(4):435-47.
37. Andrews NC. Iron metabolism: iron deficiency and iron overload. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:75-98.
38. Lounis N, Truffot-Pernot C, Grosset J, et al. Iron and Mycobacterium tuberculosis infection. *J Clin Virol*. 2001;20(3):123-6.
39. Kaufmann SHE (ed. Paul W). In *fundamental immunology*. 4th ed. New York: Lippincott-Raven; 1999. p. 1335-71.
40. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:197-216.
41. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-20.
42. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
43. Liu PT, Stenger S, Tang DH, et al. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol*. 2007;179(4):2060-3.
44. Rivas-Santiago B, Schwander SK, Sarabia C, et al. Human β -defensin 2 is expressed and associated with Mycobacterium tuberculosis during infection of human alveolar epithelial cells. *Infect Immun*. 2005;73(8):4505-11.
45. Rivas-Santiago B, Contreras JC, Sada E, et al. The potential role of lung epithelial cells and β -defensins in experimental latent tuberculosis. *Scand J Immunol*. 2008;67(5):448-52.
46. Yuk JM, Shin DM, Lee HM, et al. Vitamin D₃ induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe*. 2009;6(3):231-43.
47. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet*. 2000;355(9204):618-21.
48. Davies PD, Brown RC, Woodhead JS. Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax*. 1985;40(3):187-90.
49. Nielsen NO, Skifte T, Andersson M, et al. Both high and low serum vitamin D concentrations are associated with tuberculosis: a case-control study in Greenland. *Br J Nutr*. 2010;104(10):1487-91.
50. Williams B, Williams AJ, Anderson ST. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(10):941-2.
51. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S, et al. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect*. 2005;50(5):432-7.
52. Gibney KB, MacGregor L, Leder K, et al. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2008;46(1):443-6.
53. Yamshchikov AV, Kurbatova EV, Kumari M, et al. Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(3):603-11.
54. Sasidharan PK, Rajeev E, Vijayakumari V. Tuberculosis and vitamin D deficiency. *J Assoc Physicians India*. 2002;50:554-8.
55. Davies PD, Church HA, Brown RC, et al. Raised serum calcium in tuberculosis patients in Africa. *Eur J Respir Dis*. 1987;71(5):341-4.
56. Davies PD, Church HA, Bovornkitti S, et al. Altered vitamin D homeostasis in tuberculosis. *Int Med Thailand*. 1988;4:45-7.
57. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Nguyen TT, et al. Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a vietnamese population. *BMC Infect Dis*. 2010;10:306.
58. Wejse C, Olesen R, Rabna P, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1376-83.
59. Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):208-13.
60. Morcos MM, Gabr AA, Samuel S, et al. Vitamin D administration to tuberculous children and its value. *Boll Chim Farm*. 1998;137(5):157-64.
61. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculosis lesion. *Acta Med Indones*. 2006;38(1):3-5.
62. Nnoaham KE, Clark A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008;37(1):113-9.
63. Wejse C. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis—a double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(9):843-50.
64. Wilkinson RJ, Lange C. Vitamin D and tuberculosis: new light on a potent biologic therapy? *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(9):740-1.
65. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, et al. Vitamin D for treatment and prevention on infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract*. 2009;15(5):438-49.
66. Laloo UG, Ambaram A. New antituberculous drugs in development. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010;7(3):143-51.
67. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, et al. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *J Infect Dis*. 1999;179(3):721-4.
68. Brodie MJ, Boobis AR, Hillyard CJ, et al. Effect of isoniazid on vitamin D metabolism and hepatic monooxygenase activity. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(3):363-7.
69. Martineau AR, Leandro AC, Anderson ST, et al. Association between Gc genotype and susceptibility to TB is dependent on vitamin D status. *Eur Respir J*. 2010;35(5):1106-12.
70. Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum Genet*. 1993;92(2):183-8.
71. Kamboh MI, Ferrell RE. Ethnic variation in vitamin D-binding protein (GC): a review of isoelectric focusing studies in human populations. *Hum Genet*. 1986;72(4):281-93.
72. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. High-dose vitamin D₃ during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9761):242-50.
73. Uitterlinden AG, Fang Y, VanMeurs JB, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2):143-56.
74. Selvaraj P, Chandra G, Jawahar MS, et al. Regulatory role of vitamin D receptor gene variants of Bsm I, Apa I, Taq I, and Fok I polymorphisms on macrophage phagocytosis and lymphoproliferative response to mycobacterium tuberculosis antigen in pulmonary tuberculosis. *J Clin Immunol*. 2004;24(5):523-32.
75. Roth DE, Soto G, Arenas F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. 2004;190(5):920-7.
76. Arai H, Miyamoto K, Taketani Y, et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res*. 1997;12(6):915-21.
77. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
78. Van Den Bout-Van Den Beukel CJ, Fievez L, Michels M, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(11):1375-82.
79. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, et al. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(6):1308-10.
80. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, et al. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*. 1979;206(4423):1188-90.

Bacteriúria assintomática em mulheres diabéticas: revisão sistemática*

Asymptomatic bacteriuria in diabetic women: systematic review

Igor Schonhofen¹, Ubirajara Barroso Júnior², Mário de Seixas Rocha², Carlos Geraldo Guerreiro de Moura³, Constança Margarida Sampaio Cruz⁴, Gyoguevara Sol Queiroz Andrade Patriota¹, Gabrielli Tigre Cunha¹

*Recebido da Coordenação de Pesquisa Multidisciplinar Hospital Santo Antonio, Obras Sociais Irmã Dulce e do Programa de Residência em Clínica Médica, Hospital Santo Antonio, Obras Sociais Irmã Dulce. Pós-Graduação de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A infecção do trato urinário (ITU) é uma doença frequente e na ausência de sintomas denomina-se bacteriúria assintomática (BA). O manuseio da BA em pacientes diabéticas é controverso, por esta razão o objetivo deste estudo foi discutir os achados na literatura que discorrem sobre BA em mulheres diabéticas e o manuseio desta condição clínica.

CONTEÚDO: Revisão sistemática da literatura no Medline, LILACS e Scielo, no período de 1997 a 2012, utilizando-se como descritores: “asymptomatic bacteriuria and diabetes”. A prevalência de BA é três vezes maior em mulheres diabéticas do que em não diabéticas. Vários fatores de risco para BA em mulheres com diabetes têm sido sugeridos, incluindo idade, intercurso sexual e duração da doença. A bactéria mais frequentemente encontrada é a *Escherichia coli*. Quanto à questão de a BA poder levar a perda de função renal ou hipertensão arterial sistêmica, os estudos com maior *follow-up* concluem que não houve diferença significativa após análise multivariada entre os grupos de mulheres diabéticas com e sem BA. Quanto à taxa de incidência de ITU quando comparados os grupos com BA tratados com antibióticos *versus* controle, também não houve diferença significativa com o agravante de ocorrência de bactérias mais resistentes como causa de novas ITU.

CONCLUSÃO: Em vista do tratamento da BA, em longo prazo, não diminuir a quantidade de episódios de ITU sintomática,

ca, pielonefrites agudas e internações em mulheres diabéticas, o *screening* e o tratamento da BA não devem ser recomendados.

Descritores: Antibioticoterapia, Bacteriúria assintomática, Diabetes *mellitus*.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Urinary tract infection (UTI) is a common disease and, in the absence of symptoms, is called asymptomatic bacteriuria (AB). The management of BA in diabetic female patients is controversial. The aim of this study was to discuss findings in literature that are related to AB in diabetic women and to management of this condition.

CONTENTS: A systematic review of the literature in Medline, LILACS and Scielo in the period from 1997 to 2012, using descriptors such as “asymptomatic bacteriuria and diabetes” was performed. The prevalence of AB is three times greater in diabetic than in non-diabetic women. Several risk factors for AB in women with diabetes have been suggested, such as age; sexual intercourse and disease duration. The most often found bacteria in AB is *Escherichia coli*. Cohort studies with longer follow-up did not show that AB could lead to loss of renal function and/or hypertension when they compared groups of diabetic women with and without AB. Regarding the incidence of new UTI episodes, clinical trials showed no differences when compared AB group treated with antibiotics versus AB group treated with placebo. Also, there was no significant difference with the occurrence of more resistant bacteria as a cause of new UTI.

CONCLUSION: The treatment of AB does not decrease the number of episodes of symptomatic UTI, acute pyelonephritis, and hospitalization in diabetic women in the long run. For this reason, screening and treatment of AB in diabetic women should not be recommended.

Keywords: Antibiotics, Asymptomatic bacteriuria, Diabetes *mellitus*.

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é uma doença extremamente e frequente, que ocorre em todas as idades. Na ausência de sintomas, recebe a denominação de bacteriúria assintomática (BA)^{1,2}. Considera-se o diagnóstico de BA sempre que a mesma bactéria é identificada em duas ou mais amostras consecutivas de urina, obtidas por jato médio, com contagem igual ou maior que 10⁵ unidades formadoras de colônias (UFC) por mL².

1. Graduando da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.
2. Professor do Corpo Permanente da Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.
3. Coordenador do Programa de Residência em Clínica Médica, Hospital Santo Antonio, Obras Sociais Irmã Dulce. Salvador, BA, Brasil.
4. Coordenadora de Pesquisa Multidisciplinar do Hospital Santo Antonio, OSID; Professora do Corpo Permanente da Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.

Apresentado em 26 de julho de 2012.

Aceito para publicação em 18 de outubro de 2012.

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Dra. Constança Margarida Sampaio Cruz

Rua Plínio Moscoso 486/502 - Jardim Apipema

40155-810 Salvador, BA.

E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

O significado clínico e o manuseio da BA diferem de acordo com os diferentes grupos de pacientes. Sua incidência é maior em gestantes, idosos, diabéticos, transplantados, imunossuprimidos, e em pessoas com anormalidades anatômicas ou funcionais do trato urinário¹.

Vários fatores de risco para BA em mulheres com diabetes têm sido sugeridos, incluindo idade, intercurso sexual, duração da doença, controle metabólico e complicações do diabetes, porém alguns destes fatores predisponentes são questionáveis.

Os defensores do *screening* e do tratamento antimicrobiano da BA em mulheres diabéticas argumentam que esta condição predis põe a sérias complicações clínicas, caso não sejam tratadas. Porém, a alta frequência de reinfecção pós-terapia e o aumento da resistência bacteriana, são apenas alguns dos argumentos contrários ao tratamento.

A presença de BA em mulheres diabéticas do tipo 2 prediz o desenvolvimento de ITU subsequente³; entretanto, o uso de antibióticos para erradicar a bacteriúria em diabéticas não parece diminuir significativamente a incidência de ITU sintomática e suas complicações. Além disso, as infecções subsequentes ao tratamento são, muitas vezes, causadas por germes resistentes e, devido ao uso mais frequente de antibióticos, as pacientes apresentam mais efeitos colaterais².

O objetivo deste estudo foi confrontar resultados encontrados na literatura que abordam a história natural da BA em mulheres diabéticas, bem como o manuseio mais adequado desta condição clínica com base nas evidências clínicas de melhor qualidade e mais atuais.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática de trabalhos científicos que estudaram a história natural da BA e seu manuseio em mulheres com diabetes *mellitus*.

A identificação dos artigos foi feita através de busca bibliográfica na base de dados Medline, LILACS e Scielo, entre 1997 a 2012. Como estratégia de busca utilizou-se as palavras chaves: *asymptomatic bacteriuria and diabetes*. Outra estratégia utilizada foi a busca manual em listas de referências dos artigos identificados e selecionados.

Foram considerados critérios de inclusão os artigos originais e de revisão que tenham sido publicados na língua portuguesa, inglesa e espanhola; sendo excluídos os estudos publicados nos demais idiomas e artigos não relacionados ao tema proposto. Trabalhos considerados relevantes ao tema e publicados anteriormente ao ano de 1997 foram selecionados e utilizados para consulta.

RESULTADOS

A busca bibliográfica, segundo estratégia definida, resultou em 69 artigos e, de acordo com o objetivo do estudo e critérios de inclusão, 45 artigos considerados adequados foram selecionados, sendo 26 artigos originais e 19 artigos de revisão. Além disso, foram selecionados dois artigos originais anteriores a 1997, devido à grande importância destes perante o tema, totalizando 47 artigos. Dos artigos originais, 18 foram utilizados na revisão bibliográfica, pois estavam estreitamente relacionados ao tema. Os

oito artigos restantes, juntamente com os 18 já citados, foram adicionados à discussão. Os artigos de revisão foram utilizados para o embasamento teórico.

Após a leitura completa do total de artigos obtidos, estes foram divididos em duas áreas clínicas de conhecimento propostas: 1) História natural da BA em mulheres diabéticas; e 2) Tratamento da BA em mulheres com DM.

Um sumário dos 18 estudos originais utilizados na revisão bibliográfica, contendo o método de estudo e os resultados obtidos, são expostos na tabela 1.

As taxas de prevalência de BA em mulheres diabéticas variaram de 6,1% a 26% *versus* 2,5% a 18,5% em mulheres não diabéticas a depender do estudo e questão⁴⁻¹².

Geerlings e col.³ estudaram 636 mulheres com DM1 e 2 e idade entre 18 e 75 anos, sem quaisquer anormalidades no trato genitourinário; e 153 mulheres sem diabetes. A prevalência de BA foi de 26% nas mulheres diabéticas e 6% nos controles. Após o ajuste para idade, a sua prevalência foi significativamente maior no grupo com diabetes do que no grupo de mulheres não diabéticas ($p < 0,001$). Fatores de risco para bacteriúria em DM1 incluíram neuropatia periférica ($p = 0,03$) e macroalbuminúria ($p = 0,02$); para mulheres com DM2 incluíram idade elevada ($p < 0,001$), macroalbuminúria ($p = 0,03$), ITU sintomática no ano anterior ($p = 0,02$) e índice de massa corpórea acima do normal ($p = 0,04$); porém apenas idade elevada permaneceu como fator de risco quando feita análise multivariada. Os níveis de hemoglobina glicada em ambos os tipos (DM1 ou 2) não influenciaram no risco de bacteriúria, assim como não houve associação entre glicosúria e BA ($p = 0,4$).

Bonadio e col.⁷ investigaram a presença de bacteriúria em 228 mulheres diabéticas (52 pacientes tipo 1 e 176 pacientes tipo 2) em faixa etária entre 14 e 87 anos. O grupo controle foi composto por 146 mulheres sem diabetes. A incidência de BA foi de 13,5% em mulheres com DM1 e 18,8% em diabéticas tipo 2. *Escherichia coli* foi o micro-organismo mais isolado (67,5% no grupo 1 e 63% no grupo controle) e sua resistência as fármacos antimicrobianos (ampicilina, ciprofloxacina, nitrofurantoína e sulfametoxazol/trimetoprim) foi similar em ambos os grupos. O estudo concluiu que a presença de elevados níveis de hemoglobina glicada foi o único fator de risco significante para BA em mulheres com DM2 ($p < 0,05$).

Ishay, Lavi e Luboshitzky⁸, investigaram a prevalência e os fatores de risco para BA em mulheres judias e muçulmanas com DM2. Um total de 411 mulheres com DM2 e com idades entre 40 e 70 anos; e 160 mulheres sem diabetes com idades entre 38 e 68 anos, foram incluídas no estudo. Todas as participantes foram entrevistadas e pesquisadas para a presença de bacteriúria. Das 411 diabéticas, 25 (6,1%) tinham BA, enquanto que no grupo controle, das 160 mulheres, 4 (2,5%) tiveram bacteriúria ($p = 0,07$). Fatores de risco independentes para BA foram albuminúria >150 mg/24h ($p = 0,005$) e creatinina sérica ($p = 0,008$). Com base nos resultados, os autores concluíram que mulheres com DM2 não apresentam risco maior para o desenvolvimento de bacteriúria do que as não diabéticas.

Sotiropoulos e col.⁶ realizaram um estudo prospectivo com 363 mulheres com DM2 durante um ano. O grupo controle

Tabela 1 – Características metodológicas e resultados dos estudos.

Estudos	Método do Estudo	n/Grupo	Resultados
Geerlings e col. ³	Prospectivo multicêntrico (18 meses)	n = 636 ♀ 258-DM1 378- DM2	♀ com DM2 e BA apresentaram risco aumentado de desenvolver ITU (19% sem BA <i>versus</i> 34% com BA; p = 0,006).
Harding e col. ³⁶	Ensaio clínico randomizado, Duplamente encoberto, Placebo controlado. (36 meses)	n = 105 ♀ 50-Grupo Controle 55-Grupo ABT	Durante o <i>follow-up</i> de 27 meses, 20 ♀ de 50 no Grupo placebo (40%), e 23 ♀ de 55 no Grupo ABT (42%) tiveram, pelo menos, um episódio de ITU.
Hernández e Simó ¹⁹	Coorte prospectiva (1 ano)	n = 115 Diabéticos 56-Grupo Controle 59-Grupo ABT	Não houve alteração significativa na taxa de excreção da albumina após o uso de ABT no grupo de pacientes com BA.
Bonadio e col. ⁷	Coorte prospectiva (48 meses)	n = 374 ♀ 146-Sem DM 228-Com DM1/2	A incidência de bacteriúria foi de 13,5% para ♀ DM1 e 18,8% para DM2.
Karunajeewa e col. ⁹	Coorte prospectiva (2,9 anos)	n = 496 diabéticos	7,3% dos pacientes apresentaram BA no início do estudo, sendo 14,4% de todas as ♀ e 1,1% de todos os ♂. 29 (5,8%) pacientes foram internados por urosepse.
Silva ²⁰	Coorte prospectiva (6 anos)	n = 644 ♀ 296-DM1 348-DM2	Em ♀ com DM e BA, a depuração de creatinina decresceu de 87 mL/min no início para 76 mL/min ao final do estudo. Em ♀ com DM e sem BA, a depuração creatinina decresceu de 97 para 88 mL/min.
Boroumand e col. ¹³	Coorte transversal	n = 202 ♀ Todas com DM2	A prevalência de BA foi de 10,9%. <i>E. coli</i> foi o micro-organismo mais prevalente. Piúria (p < 0,001) e glicosúria (p < 0,05) tiveram uma importante relação com bacteriúria.
Nicolle, Zhanel e Harding ³⁰	Coorte prospectiva (36 meses)	n = 50 ♀ Todas com DM e BA	Em 9 meses, a frequência de BA declinou cerca de 50% e permaneceu relativamente estável (45% - 55%) durante o restante do <i>follow-up</i> .
Ribera e col. ³⁵	Coorte prospectiva (12 meses)	n = 457 Diabéticos 289- ♀ 168- ♂	ITU ocorreu em 69,2% dos pacientes com BA (67,6% ♀ e 76,5% ♂) <i>versus</i> 9,8% sem BA (14,9% ♀ e 2,6% ♂).
Zamanzad e Moezzi ¹²	Coorte transversal aninhada a coorte prospectiva (6 meses)	n = 200 ♀ 100- DM2 100-Saudáveis	A prevalência de BA foi de 20% nas diabéticas e 4% nas saudáveis (p < 0,05). Piúria estava presente em 80% das ♀ diabéticas com BA e em 17,5% das ♀ diabéticas sem BA (p < 0,05).

♀ = mulheres; ♂ = homens; DM = diabetes *mellitus*; DM1 = diabetes *Mellitus* tipo 1; DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2; ABT = antibioticoterapia; ITU = infecção do trato urinário sintomática; BA = bacteriúria assintomática; NS = não significativo.

foi composto por 350 mulheres não diabéticas. A prevalência de BA no início do estudo (primeira visita) foi de 9,65% (35/363) e a incidência cumulativa para todas as consultas subsequentes foi de 17,6% para o grupo 1. A prevalência no grupo controle foi de 2,86% (10/350) e a incidência cumulativa de 6,28% (22/350). A bactéria mais isolada foi *Escherichia coli* (72%), seguida por *Klebsiella sp.* (12%) e *Enterobacter sp.* (7%). A presença de complicações microvasculares (nefropatia ou neuropatia) decorrentes do DM foi associada com BA (23,4% *versus* 12,5%), porém sem significância estatística (p = 0,08). Entretanto, as análises mostraram que história prévia de ITU sintomática estava significativamente associada com bacteriúria (p < 0,001), sendo este o maior fator de risco para o desenvolvimento de BA.

Zamanzad e Moezzi¹² realizaram uma coorte transversal aninhada a uma coorte prospectiva (*follow-up* de 6 meses) com um grupo de 100 mulheres diabéticas (tipo 2) e 100 mulheres saudáveis. O objetivo do estudo foi determinar a frequência e os fatores de risco para BA em mulheres com DM2. A prevalência de bacteriúria foi de 20% nas pacientes diabéticas e 4% no grupo controle (p < 0,05). *Enterococcus sp.* e *Klebsiella pneumoniae* foram as

principais bactérias isoladas, respectivamente. ITU sintomática no ano anterior foi o único fator de risco para o desenvolvimento da bacteriúria nas pacientes (p < 0,05). Durante o seguimento de seis meses, 40% das pacientes diabéticas com BA desenvolveram, pelo menos, um episódio de ITU sintomática, sendo 62,5% ITU baixa e 37,5% ITU alta. Enquanto isso, apenas 6,3% das mulheres diabéticas sem bacteriúria apresentaram infecções urinárias sintomáticas, sendo que ITU alta não foi encontrada neste grupo de pacientes.

Boroumand e col.¹³ conduziram um estudo para avaliar a prevalência e os fatores de risco para BA em mulheres iranianas com DM2. Duzentas e duas diabéticas tipo 2, sem queixas urinárias, foram incluídas no estudo. A prevalência de bacteriúria foi de 10,9% entre as diabéticas e *Escherichia coli* foi a bactéria mais isolada (59,1%). Piúria (p < 0,001) e glicosúria (p = 0,03) foram associadas à bacteriúria neste estudo. Não houve associação evidente entre idade (p = 0,45), duração do diabetes (p = 0,09), macroalbuminúria (p = 0,10) e níveis de hemoglobina glicada (p = 0,75) e a presença de BA. Um resumo sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de bacteriúria em mulheres diabéticas é encontrado na tabela 2.

Tabela 2 – Fatores de risco para o desenvolvimento de bacteriúria assintomática em mulheres diabéticas.

Estudos	Fatores de Risco para Bacteriúria Assintomática
Geerlings e Hoepelman ³⁹	Neuropatia periférica e macroalbuminúria. (AM): Idade elevada permaneceu como fator de risco
Bonadio e col. ⁷	A presença de elevados níveis de hemoglobina glicada foi o único fator de risco significativo para BA em mulheres com DM2
Sotiropoulos e col. ⁶	História prévia de ITU sintomática estava significativamente associada com bacteriúria, sendo este o maior fator de risco para o desenvolvimento de BA em DM2.
Ishay, Lavi e Luboshitzky ⁸	AM: albuminúria > 150 mg/24h e creatinina sérica permaneceram como fatores de risco independentes para BA
Zamanzad e Moezzi ¹²	ITU sintomática no ano anterior foi o único fator de risco para o desenvolvimento da bacteriúria em mulheres com DM2.
Boroumand e col. ¹³	Piúria e glicosúria foram associadas à BA em mulheres com DM2.

DM1 = diabetes *mellitus* tipo 1; DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2; AM = análise multivariada; ITU = infecção do trato urinário

Outra preocupação acerca da BA é a possibilidade desta afecção aumentar o risco de hospitalização. Karunajeewa e col.⁹ acompanharam 496 adultos com DM1 ou 2 por 2,9 anos em um estudo observacional prospectivo. Trinta e seis pacientes (7,3%) tinham BA no momento da entrada no estudo, compreendendo 33 mulheres (14,4% do total de mulheres) e 3 homens (1,1% do total de homens). Apenas sexo feminino ($p < 0,001$) foi fator de risco para BA dentre inúmeras variáveis estudadas. Vinte e nove pacientes (5,8%; 16 mulheres e 13 homens) foram internados com urosepse. Este grupo incluiu 5/36 (13,9%) pacientes com BA e 24/460 (5,2%) pacientes sem bacteriúria ($p = 0,05$). BA foi associada à um risco aumentado de internação, quando urosepse era o principal diagnóstico ($p = 0,004$).

A incidência de infecções urinárias sintomáticas, segundo a literatura, é maior em mulheres com DM quando comparadas a mulheres saudáveis^{3,14-16}.

Matteucci e col.¹⁷, em estudo de coorte multicêntrico, avaliaram quais características clínicas estavam associadas com o desenvolvimento de ITU sintomática em mulheres diabéticas após seguimento de 18 meses. Pacientes com DM1 ou 2, entre 18 e 75 anos, foram incluídos. Pelo menos, uma amostra de urina não contaminada foi coletada no momento da entrada no estudo. No total de 589 mulheres diabéticas, 115 (20%) desenvolveram infecção urinária sintomática. Os autores concluíram que os fatores de risco independentes para o desenvolvimento de infecção urinária sintomática em diabéticas tipo 1, após a análise multivariada, foi atividade sexual durante a semana anterior à entrada no estudo (RR = 2,98; IC a 95%:1,30 – 6,83) e para diabéticas tipo 2 foi a presença de BA no início do estudo (RR = 1,65; IC a 95%:1,02 – 2,67).

Em uma coorte de 589 mulheres diabéticas, 115 (20%) desenvolveram infecção urinária sintomática sendo que as pacientes com BA desenvolveram mais episódios de ITU ($p = 0,02$) versus mulheres sem bacteriúria durante os 18 meses de seguimento.

A média de episódios de infecção urinária sintomática entre todas as mulheres foi de 1,9 por paciente. Das 115 diabéticas com ITU, 34 tinham DM1 e 81 DM2. Mulheres com DM2 e BA no momento da inclusão no estudo apresentaram risco aumentado para o desenvolvimento de infecção urinária sintomática durante os 18 meses de seguimento (34% com BA versus 19% sem BA; $p = 0,006$), ao passo que aquelas com DM1 não apresentaram diferença na incidência de ITU sintomática segundo presença ou não de bacteriúria (12% com BA versus 15% sem BA; $p = 0,8$)³. Boyko e col.¹¹ realizaram o seguimento de 218 mulheres diabéticas e 799 não diabéticas, com idades entre 55 e 75 anos, por 4 anos. BA e infecções urinárias sintomáticas foram os eventos avaliados. Os exames realizados no momento da entrada no estudo e 2 vezes por ano incluíram urocultura, dosagem da hemoglobina glicada e volume urinário residual pós-miccional. Quarenta e uma mulheres apresentaram bacteriúria nos exames iniciais. Setenta e uma mulheres não diabéticas desenvolveram ITU sintomática durante o *follow-up*, com 55 (6,9%) tendo 1 episódio, 9 (1,1%) tendo 2 episódios e 7 (0,9%) tendo 3 ou mais episódios. Entre as mulheres diabéticas, 26 desenvolveram infecção urinária sintomática, com 16 (7,3%) tendo 1 episódio, 7 (3,2%) tendo 2 episódios e 3 (1,4%) tendo 3 ou mais episódios. Os uropatógenos observados nas infecções urinárias sintomáticas não diferiram entre os grupos (*Escherichia coli*: 74,4% vs. 75,8%; *Klebsiella sp.*: 7% vs. 6,3%; *Proteus sp.*: 7% vs. 5,3%, no grupo 1 e 2, respectivamente). A incidência de ITU sintomática por 100 pessoas-ano foi de 12,2 para mulheres diabéticas e 6,7 para não diabéticas (RR = 1,8; IC a 95% = 1,2 - 2,7). A incidência de BA por 100 pessoas-ano foi de 6,7 para diabéticas e 3,0 para não diabéticas (RR = 2,3; IC a 95% = 1,3 - 3,9). Em análise multivariada, o aumento do risco de ITU ocorreu principalmente em mulheres que faziam uso de insulina (RR = 2,3; IC a 95% = 1,8-7,3) e mulheres com uma longa duração do DM. Este estudo concluiu que mulheres diabéticas pós-menopausadas tratadas com insulina e um longo tempo da doença apresentam risco elevado para o desenvolvimento de ITU e bacteriúria.

Balasoju e col.¹⁸ descreveram o desfecho microbiológico da BA não tratada em mulheres diabéticas. Cinquenta mulheres com DM (9 com DM1 e 41 com DM2) foram selecionadas para o estudo e receberam por duas semanas placeboterapia. Amostras de urina foram coletadas e analisadas logo após o final do tratamento, 4 semanas pós-tratamento, e a cada 3 meses por um período de 36 meses. Os possíveis desfechos foram designados como: bacteriúria persistente; resolução espontânea; resolução com antibióticos para ITU sintomática; ou resolução com antibióticos prescritos para outras indicações. A prevalência de BA diminuiu cerca de 50% nos primeiros 9 meses da pesquisa, e se manteve relativamente neste patamar (45%-55%), nos meses subsequentes. Após um ano, 18 pacientes (36%) mantiveram a bacteriúria com o mesmo organismo inicial; 13 (26%) tiveram resolução espontânea, porém destes, 4 (31%) apresentaram reinfecção; 10 (26%) tiveram ITU e foram tratados, sendo que 3 (30%) foram reinfec-tadas; 9 (18%) resolveram a bacteriúria usando antibióticos por outros motivos que não ITU sintomática, e 3 (33%) deles foram reinfec-tadas. Após 36 meses de *follow-up*, 30 pacientes continuavam sendo acompanhados. Destas, 7 (23%) ainda apresentavam bacteriúria persistente; 9 (30%) resolução espontânea; 7 (23%)

resolveram a BA pelo uso de antibióticos devido a ITU sintomática e 7 (23%) pelo uso de antibióticos por outros motivos. Mulheres infectadas com organismos Gram-negativos apresentaram maior chance para a persistência da bacteriúria. Além disso, muitas mulheres com resolução inicial da BA, com ou sem o uso de antibióticos, tornaram-se bacteriúricas novamente durante o *follow-up*.

Outra questão polêmica e abordada em alguns estudos é se a bacteriúria influencia ou não a função renal de pacientes diabéticos. Semetkowska-Jurkiewicz e col.¹⁶ estudaram a história natural da BA não tratada em pacientes diabéticos com o objetivo de avaliar se o não tratamento da BA nestes indivíduos estava relacionado ao desenvolvimento de insuficiência renal e complicações, como pielonefrite aguda e necrose papilar renal. O seguimento foi de 14 anos. Dois grupos de pacientes diabéticos (DM1 ou 2) foram formados. O grupo 1 compreendeu 53 pacientes (46 mulheres e 7 homens) com BA, sem sintomas clínicos de ITU e com idades entre 15 e 76 anos. O grupo 2 foi composto por 54 pacientes (43 mulheres e 11 homens) com urina estéril e idade semelhante ao grupo 1. Todos os pacientes foram clinicamente e bacteriologicamente examinados através de sumário de urina e urocultura; a cada três meses no primeiro ano, e a cada 4-6 meses, nos anos subsequentes, totalizando 14 anos de acompanhamento. No primeiro ano de seguimento, 24 dos 50 pacientes do grupo 1 (*follow-up* incompleto de 3 pacientes), ou seja, 48%, tiveram resolução espontânea do quadro de bacteriúria e ao final dos 14 anos, a porcentagem foi de 64% para resolução espontânea da BA (16 de 25 pacientes). Os níveis de creatinina sérica entre os grupos não diferiram no início do estudo, após 8 anos e após 14 anos, apesar de estarem significativamente altos em ambos os grupos após 8 e 14 anos de seguimento, quando comparados aos níveis iniciais. Os valores da tensão arterial foram similares nos grupos 1 e 2, e não modificaram muito seus valores durante o *follow-up* (Grupo 1: 144/82 mmHg no início do estudo; 145/82 mmHg após 8 anos; 145/83 mmHg após 14 anos; grupo 2: 145/85 mmHg no início, 147/84 após 8 anos, 142/86 mmHg após 14 anos). Durante os 14 anos de seguimento, pielonefrite aguda ocorreu com frequência similar em ambos os grupos, afetando 6 pacientes do grupo 1 e em 5 do grupo 2. Ao final do estudo, os autores concluíram que a BA tem um curso natural semelhante entre pacientes diabéticos e não diabéticos e que a bacteriúria desaparece, na maioria das vezes, de forma espontânea, não podendo ser considerada um fator de risco para morbidade.

Geerlings e col.³ compararam 636 mulheres diabéticas (258 com DM1 e 378 com DM2) com e sem BA. O estudo avaliou, dentre outras variáveis, a função renal das pacientes durante 18 meses de seguimento. Os autores concluíram que mulheres com DM1 e bacteriúria apresentavam tendência a um rápido declínio na função renal quando comparadas àquelas sem BA (aumento relativo nos níveis de creatinina sérica: 4,6% *versus* 1,5%; $p = 0,02$), porém nenhuma diferença foi demonstrada na função renal de mulheres diabéticas tipo 2, com e sem bacteriúria (6,6% vs 6,1%; $p = 0,9$).

Hernández e Simó¹⁹ avaliaram se a BA influenciava significativamente os níveis da taxa de excreção da albumina em pacientes diabéticos. Para este propósito, a taxa de excreção da albumina

foi determinada antes e após a antibioticoterapia em pacientes com DM e BA ($n = 59$; 3 homens e 56 mulheres). Para avaliar a variabilidade da taxa de excreção de albumina, 56 (25 homens e 31 mulheres) pacientes com DM e sem bacteriúria foram incluídos no grupo controle. Após antibioticoterapia, a bacteriúria foi erradicada em 46 dos 59 pacientes no grupo 1 (78%). A taxa de excreção de albumina não mudou significativamente após o tratamento antimicrobiano no grupo 1 (pré-tratamento: 13,8 $\mu\text{g}/\text{min}$ vs. pós-tratamento: 8,5 $\mu\text{g}/\text{min}$; $p = 0,1$) e no grupo placebo (pré-tratamento: 11,7 $\mu\text{g}/\text{min}$ vs. pós-tratamento: 7,1 $\mu\text{g}/\text{min}$; $p =$ não significativo).

Silva²⁰ realizou estudo prospectivo que comparou mulheres diabéticas com e sem BA. O estudo visou avaliar o progresso da função renal e a incidência de hipertensão arterial. Um total de 644 mulheres foram incluídas no estudo (296 com DM1 e 348 com DM2) e acompanhadas por 6 anos. No início do estudo, 110 (17%) mulheres apresentaram BA. *Escherichia coli* foi o micro-organismo mais frequente (67% dos casos). Leucocitúria ocorreu em 15% das mulheres com BA e em 3% das mulheres sem bacteriúria. A depuração de creatinina diminuiu de 87 mL/min no início do estudo para 76 mL/min ao final do estudo em mulheres com DM e bacteriúria, e de 97 mL/min para 88 mL/min naquelas sem BA. Na análise multivariada, não foi encontrada associação entre BA e a diminuição relativa ou absoluta da depuração de creatinina. Os mesmos resultados foram encontrados quando mulheres com DM1 e mulheres com DM2 foram analisadas separadamente. Mulheres com BA desenvolveram hipertensão arterial mais frequentemente do que mulheres sem bacteriúria (54% vs 37%; $p = 0,45$), porém na análise multivariada, a associação entre bacteriúria e hipertensão desapareceu ($p > 0,20$). Os autores concluíram que a idade avançada foi o preditor mais fortemente relacionado à hipertensão arterial.

Quanto ao tratamento da BA em mulheres com DM, dois estudos^{21,22} foram identificados relacionados ao tratamento farmacológico da bacteriúria em mulheres diabéticas, porém apenas um compara o tratamento com o não tratamento. Forland e Thomas²² realizaram estudo prospectivo com seguimento de 34 meses, comparando duas semanas de antibioticoterapia com sulfametoxazol/trimetoprim com o curso de seis semanas em mulheres diabéticas e com BA. Os pesquisadores utilizaram um teste para identificar bactérias revestidas por anticorpos como um marcador para infecção assintomática do trato urinário baixo ou alto. Os pacientes foram triados para bacteriúria e divididos em dois grupos, baseados na presença ou não de bactérias revestidas por anticorpos. Aqueles com teste negativo para anticorpos, indicando envolvimento do trato urinário baixo, foram tratados por duas semanas, enquanto que os pacientes com testes positivos, indicando envolvimento do trato urinário superior, foram tratados por duas ou seis semanas. Quarenta e cinco pacientes participaram do estudo, 13 (Grupo I) com teste negativo para bactérias revestidas por anticorpos, 18 (Grupo II) com teste positivo, recebendo 2 semanas de antimicrobianos e 14 (Grupo III), também com teste positivo, recebendo 6 semanas de tratamento. No grupo III, 11 (79%) tiveram recorrência da bacteriúria, sendo que em 9 (82%) pacientes, a reinfecção foi por organismos diferentes. No grupo II, 14 (78%) tiveram recorrência. Os resultados no grupo I foram similares, com 9 (69%) apresentando reinfecção.

Ronald e Ludwig²¹ realizaram ensaio clínico duplamente encoberto e randomizado comparando a terapia antimicrobiana com o não uso de antibióticos em mulheres diabéticas com BA. O período de acompanhamento foi de 36 meses. Neste estudo, mulheres com diabetes, bacteriúria e sem sintomas urinários foram divididas em 2 grupos. O grupo 1 foi composto por 50 mulheres que receberam placeboterapia e o grupo 2 foi composto por 55 mulheres que receberam terapia antimicrobiana. No início do estudo, as mulheres foram designadas, aleatoriamente, a receberem por 3 ou 14 dias antibioticoterapia ou placeboterapia. O tratamento consistiu no uso de sulfametoxazol/trimetoprim (160 mg e 800 mg, respectivamente, duas vezes ao dia, por via oral) ou placeboterapia de modo semelhante. Quatro semanas após o fim do curso terapêutico, 78% das pacientes no grupo placebo e 20% das mulheres que receberam antibioticoterapia ainda apresentavam bacteriúria ($p < 0,001$). Durante o seguimento de 27 meses, 20 de 50 mulheres no grupo placebo (40%) e 23 de 55 no grupo antimicrobiano (42%) tiveram, pelo menos, um episódio de infecção do trato urinário sintomática. O tempo para o primeiro episódio de ITU foi semelhante nos dois grupos ($p = 0,67$), assim como o risco para qualquer infecção urinária sintomática ($1,10 \pm 0,17$ e $0,93 \pm 0,14$ por 1000 dias de *follow-up*, respectivamente; RR = 1,19; IC a 95%: 0,28 – 1,81), pielonefrite ($0,28 \pm 0,08$ e $0,13 \pm 0,05$ por 1000 dias de *follow-up*; RR = 2,13; IC a 95%: 0,81 – 5,62) e internação por ITU ($0,10 \pm 0,36$ e $0,06 \pm 0,22$ por 1000 dias de *follow-up*; RR = 1,93; IC a 95%: 0,47 – 7,89). Entretanto, quando os episódios de ITU ocorriam, as mulheres no grupo da terapia antimicrobiana necessitavam de cinco vezes mais dias de antibioticoterapia do que as mulheres no grupo placebo para erradicarem a doença. Além disto, este grupo teve mais efeitos colaterais relatados do que o grupo placebo²¹.

DISCUSSÃO

A presença de bactérias na urina de pessoas sem queixas urinárias é conhecida como BA^{6,23-27}.

Em relação à patogênese da BA e da ITU, o primeiro passo é a colonização do tecido periuretral por uropatógenos. Secundariamente, estes micro-organismos têm acesso à uretra e ascendem até a bexiga. Finalmente, alguns micro-organismos podem continuar sua ascensão até o ureter e destes para os rins²⁸.

A aderência dos micro-organismos às células do epitélio urológico é o passo mais importante na patogênese das infecções urinárias assintomáticas e sintomáticas^{5,14,28}. Consequentemente, as fimbrias, organelas responsáveis pela aderência, são os fatores de virulência mais relevantes²⁸.

Pesquisadores mostraram que o número de fatores de virulência da *Escherichia coli* isolada da urina de mulheres diabéticas com BA é semelhante às das não diabéticas com bacteriúria²⁹. Alguns mecanismos foram sugeridos para justificar maior ocorrência de ITU e BA em mulheres com DM²⁸. O primeiro mecanismo seria uma depressão na atividade ou na quantidade dos neutrófilos. Estudos avaliando a função dos polimorfonucleares em pacientes diabéticos mostraram resultados contraditórios^{22,30}. Nicolle, Zhanell e Harding³⁰ não encontraram qualquer diferença nas funções dos neutrófilos (p. ex.: fagocitose, quimiotaxia e opsonização) entre diabéticos bacteriúricos, diabéticos não bacteriúricos e mu-

lheres não diabéticas. Porém, Forland e Thomas²² encontraram menor capacidade de fagocitose nos neutrófilos de pacientes diabéticos, justificando assim a estreita relação entre diabetes e infecção. O segundo mecanismo proposto para o aumento do risco de BA em pacientes com DM seria uma aderência aumentada dos uropatógenos, por maior expressão da fimbria tipo 1, que adere com o dobro de afinidade às células uropiteliais de mulheres diabéticas comparadas à mulheres sadias³¹.

Mulheres com *diabetes mellitus* têm BA e infecções urinárias sintomáticas mais frequentemente do que as mulheres não diabéticas^{26,32}. Porém, existem controvérsias sobre as repercussões que a presença da bacteriúria tem no desenvolvimento de complicações em pacientes diabéticos¹⁵.

A maioria dos autores relata que a prevalência de BA em mulheres diabéticas é, em média, três vezes maior que em mulheres não diabéticas^{4,6,12,15,26}. Porém alguns estudos discordam destes dados^{6-8,34}. Bonadio e col.⁷, Ishay, Lavi, Luboshitzky⁸, Ooi, Frazee e Gardner³³ e Boyko e col.¹¹ encontraram que a prevalência da BA entre mulheres com DM2 era similar ao de mulheres sem diabetes. Os pesquisadores justificam os diferentes resultados às características epidemiológicas dos grupos controles^{7,11,33} e a origem étnica das mulheres estudadas⁸.

Escherichia coli é o uropatógeno mais frequentemente isolado em amostras de urina de pacientes, diabéticos ou não, com BA^{4,15,34}. Além disso, é a responsável pela a maioria dos casos de infecção urinária sintomática, tanto em pessoas diabéticas como em pessoas sadias^{10,15}. Outros micro-organismos como *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, e *Enterobacter sp.*, também estão relacionados à infecção urinária assintomática, porém em menor porcentagem^{4,33,34}.

De acordo com um estudo epidemiológico com 636 mulheres diabéticas, fatores de risco para BA em pacientes com DM1 incluíram uma longa duração do diabetes, neuropatia periférica, e macroalbuminúria. Idade, macroalbuminúria e ITU no ano anterior foram identificados como fatores de risco em DM2⁴. Um controle metabólico inadequado, avaliado pela mensuração da hemoglobina glicada, não foi associado a BA. Finalmente, atividade sexual foi considerada um fator de risco para bacteriúria tanto em mulheres diabéticas como em mulheres não diabéticas⁴. O impacto do controle metabólico tem sido analisado por vários autores. Os trabalhos publicados apontam dados discordantes^{4,7,15}. Para alguns autores, as mulheres diabéticas com hemoglobina glicada maior que 9% não têm maiores índices de BA do que as mulheres com hemoglobina glicada controlada¹⁵. Em estudos *in vitro*, a glicosúria aumentou o crescimento bacteriano, porém não foi confirmado como fator de risco para BA em estudos *in vivo*²⁸.

As diferentes metodologias utilizadas nas pesquisas e os diferentes critérios e definições de BA entre os estudos, justificam os resultados discordantes entre os diversos autores. Sendo assim, até o momento, não estão claros quais fatores de risco estão realmente relacionados ao seu desenvolvimento. O mais provável é que a maior frequência de colonização urinária em pacientes diabéticas seja resultado do somatório de várias alterações, e não consequência de um único fator isolado^{15,26}.

Outros estudos também analisaram fatores de risco para o desenvolvimento de ITU^{11,33,35}.

Outra questão debatida é se a BA está ou não associada ao declínio da função renal. Um estudo prospectivo com 14 anos de segui-

mento observou que os níveis de creatinina sérica foram significativamente mais altos ao final do que no início do estudo em ambos os grupos, sendo justificado devido à progressão do DM e não pela bacteriúria em si¹⁶. Entretanto, dois outros estudos com menor tempo de seguimento, discordam das conclusões expostas^{18,20}.

Em relação à hipertensão arterial, dois estudos avaliaram a incidência desta doença em pacientes diabéticos com BA, e ambos não encontraram associação entre estas duas entidades^{16,20}.

O tratamento antimicrobiano da BA em mulheres diabéticas também é alvo de discussão. A questão principal acerca do tratamento ou não da BA é se ela afeta a função renal destes pacientes e não a possibilidade do desenvolvimento de uma infecção urinária sintomática. Estudos de coorte com longo seguimento não demonstraram lesões renais em longo prazo em pacientes com BA comparados com aqueles sem bacteriúria^{16,19,34}.

Muito relevante foi a observação da história natural da BA não tratada em pacientes diabéticos com o objetivo de avaliar se o não tratamento da BA nestes indivíduos estava relacionado ao desenvolvimento de insuficiência renal e complicações, como pielonefrite aguda e necrose papilar renal. Durante um *follow-up* de 14 anos, as complicações ocorreram de forma semelhante em ambos os grupos¹⁶. A partir destes resultados, tornou-se mais claro que a BA tem um curso natural semelhante entre pacientes diabéticos e não diabéticos, e desaparece, na maioria das vezes, de forma espontânea, não podendo ser considerada um fator de risco para morbidade.

Quanto à questão da antibioticoterapia, dois estudos avaliaram o tratamento da BA em mulheres com DM, porém apenas um comparou o tratamento com o não tratamento^{22,36}. Nesse último, os autores concluíram que tanto um curso antimicrobiano de 2 semanas quanto de 6 semanas são efetivos para erradicação da bacteriúria. Entretanto, devido às altas taxas de reinfecção em ambos os grupos (cerca de 80%), é improvável que a antibioticoterapia tenha um impacto na incidência da BA²².

Um estudo²⁰ com mulheres jovens tratadas para bacteriúria mostrou que o tratamento se associou a uma maior incidência de ITU. Outros estudos mostraram que a recorrência da bacteriúria após a suspensão da terapia é comum, geralmente por um novo micro-organismo, ou seja, o tratamento antimicrobiano pode eliminar germes menos virulentos e predispor a invasão do trato urinário por uropatógenos mais lesivos e resistentes desencadeando, possivelmente, um episódio de infecção sintomática^{15,22,26}.

Quanto ao *screening*, em um estudo (ensaio clínico duplamente encoberto, randomizado e placebo-controlado) os pesquisadores não encontraram qualquer benefício no *screening*³⁷. A terapia antimicrobiana, em curto prazo, erradicou a BA, porém, em longo prazo, não diminuiu a quantidade de episódios de ITU, pielonefrites agudas e internações. Além disso, as altas taxas de recorrência da bacteriúria levaram a um aumento no uso de agentes antimicrobianos, o que favorece o desenvolvimento de resistência bacteriana³⁷. A ausência de benefícios no uso da antibioticoterapia também foi encontrada em outras populações, como adolescentes do sexo feminino, pacientes com lesão na medula espinhal e idosos^{25,38}.

As últimas recomendações do Guia da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas²⁵, publicado em 2005 acabam com a controvérsia, sendo favorável a não realização do *screening* e do tratamento para a BA em mulheres diabéticas com base nos achados do estudo

de Harding e col.³⁶, um ensaio clínico randomizado, tido como modelo de estudo com melhor nível de evidência científica entre os diversos outros desenhos de estudo, com exceção da metanálise.

CONCLUSÃO

Os dados apresentados neste estudo mostraram que a prevalência de BA é maior em mulheres diabéticas do que em não diabéticas. Além disso, também há aumento na taxa de infecção urinária sintomática nas pacientes com DM e BA.

Em relação aos fatores de risco para bacteriúria e para ITU, os resultados são contraditórios. Entretanto, albuminúria > 150 mg/24h, idade e creatinina sérica foram descritos como fatores de risco independentes para desenvolvimento de BA em mulheres diabéticas. Não foi encontrada correlação entre a BA e hipertensão arterial sistêmica ou BA e declínio da função renal.

O tratamento da BA em mulheres diabéticas não é indicado pelas seguintes razões: 1- Elevada recidiva pós-terapia; 2- O tratamento não reduz complicações, como novos episódios de ITU, pielonefrites agudas e internações; 3- Evidência de que a função renal não é afetada pela BA; 4- Potenciais efeitos colaterais dos antimicrobianos; 5- Incremento da resistência bacteriana. Como o tratamento não é recomendado, consequentemente, não se justifica o *screening* de bacteriúria nestas pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Barros EJG, Garcez J, Thomé FS. Avaliação e manejo do paciente adulto com infecção urinária. Rev HCPA & Fac Med Univ Fed Rio Gd do Sul. 2000;20(3):255-63.
2. Bartmann A, Furst M, Figueiredo, C. Bacteriúria assintomática. Acta Méd (Porto Alegre). 2005;26:390-6.
3. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2001;161(11):1421-7.
4. Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabet Med. 1997;14(1):29-34.
5. Hoepelman AI, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. Int J Antimicrob Agents. 2003;(22 Suppl 2):35-43.
6. Sotiropoulos A, Skourtis S, Merkouris P, et al. Incidence and outcome of asymptomatic bacteriuria in females with Type 2 diabetes mellitus over a 1-year follow-up period and association with risk factors. Diabet Med. 2005;22(11):1625-6.
7. Bonadio M, Boldrini E, Forotti G, et al. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes: influence of metabolic control. Clin Infect Dis. 2004;38(6):e41-5.
8. Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R. Prevalence and risk factors for asymptomatic bacteriuria in women with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2006;23(2):185-8.
9. Karunajeewa H, McGeachie D, Stuccio G, et al. Asymptomatic bacteriuria as a predictor of subsequent hospitalisation with urinary tract infection in diabetic adults: The Fremantle Diabetes Study. Diabetologia. 2005;48(7):1288-91.
10. Ribera Montés Mdel C, Pérez RP, Barba CP, et al. Risk factors for asymptomatic bacteriuria in women with diabetes. Clin Infect Dis. 2004;39(11):1732-3.
11. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. Am J Epidemiol. 2005;161(6):557-64.

12. Zamanzad B, Moezzi M. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes type 2. *J Res Health Sci*. 2006;6(1):14-20.
13. Boroumand MA, Sam L, Abbasi SH, et al. Asymptomatic bacteriuria in type 2 Iranian diabetic women: a cross sectional study. *BMC Womens Health*. 2006;23:6-4.
14. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11(3):735-50.
15. Ribera Montés MC, Pascual Pérez R, Pérez Barba C. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. To treat or not to treat? *Rev Clin Esp*. 2005;205(4):172-4.
16. Semetkowska-Jurkiewicz E, Horoszek-Maziars S, Galinski J, et al. The clinical course of untreated asymptomatic bacteriuria in diabetic patients--14-year follow-up. *Mater Med Pol*. 1995;27(3):91-5.
17. Matteucci E, Troilo A, Leonetti P, et al. Significant bacteriuria in outpatient diabetic and non-diabetic persons. *Diabet Med*. 2007;24(12):1455-9.
18. Balasoiu D, van Kessel KC, van Kats-Renauld HJ, et al. Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. *Diabetes Care*. 1997;20(3):392-5.
19. Hernández C, Simó R. Albumin excretion rate is not affected by asymptomatic urinary tract infection: a prospective study. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1565-9.
20. Silva C. Infecção urinária assintomática em mulheres. *J Bras Patol*. 1999;35(2):99-103.
21. Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):287-92.
22. Forland M, Thomas VL. The treatment of urinary tract infections in women with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1985;8(5):499-506.
23. Lindsay E, Nicolle LE. Diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *J Med Clin North Am*. 2004;80:600-18.
24. Gomes CM, Rodrigues P, Porto W. Infecção do trato urinário complicada - doenças sistêmicas. *Braz J Urol*. 2003;29(3):45-50.
25. Stamm A, Bicca J. Asymptomatic bacteriuria - clinical-epidemiologic profile. *Rev Bras Med*. 2003;60(4):185-190.
26. Lenz L. Bacteriúria assintomática. *Arq Catarin Med*. 2006;35(4):7-10.
27. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med*. 2000;343(14):992-7.
28. Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman AI. Pathogenesis of bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):539-45.
29. Rocha JLL, Baggio HCC, Cunha CA, et al. Aspectos relevantes da interface entre diabetes mellitus e infecção. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(3):221-9.
30. Nicolle LE, Zhanel GG, Harding GK. Microbiological outcomes in women with diabetes and untreated asymptomatic bacteriuria. *World J Urol*. 2006;24(1):61-5.
31. Geerlings SE, Meiland R, van Lith EC, et al. Adherence of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cells: more in diabetic women than in controls subjects. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1405-9.
32. Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(Suppl 2):45-7.
33. Ooi ST, Frazee LA, Gardner WG. Management of asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 2004;38(3):490-3.
34. Heilberg IP, Schor N. Diagnosis and clinical management of urinary tract infection. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(1):109-16.
35. Ribera MC, Pascual R, Orozco D, et al. Incidence and risk factors associated with urinary tract infection in diabetic patients with and without asymptomatic bacteriuria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(6):389-93.
36. Harding GK, Zhanel GG, Nicole LE, et al. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1576-83.
37. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1737-41.
38. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, et al. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2006;166(20):2222-7.
39. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2000;26(3-4):259-65.

O idoso portador de diabetes *mellitus* sob a perspectiva odontológica*

Elderly patient with diabetes mellitus in a dental prospect

André Luis Costa Cantanhede¹, Kátia Maria Martins Veloso², Liana Linhares Lima Serra³

*Recebido da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e Instituto Florence de Educação Superior (IFES). São Luis, MA.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Sendo o diabetes *mellitus* (DM) uma das doenças crônicas que mais acometem os pacientes idosos, aliado ao fato de que nos últimos anos o aumento dessa população se tornou expressiva, uma maior atenção às desordens orgânicas junto com as suas repercussões na cavidade oral se faz necessária. Devido às alterações que provoca, tal distúrbio atinge níveis sistêmicos e acaba por agravar quadros decorrentes do envelhecimento fisiológico bucal. O objetivo deste estudo foi através de uma revisão bibliográfica sistemática de artigos de revisão nas bases de dados Pubmed, BBO, LILACS, Medline e Scielo, assim como em livros, procurou-se destacar as alterações na cavidade bucal em pacientes idosos portadores de DM principalmente do tipo 2.

CONTEÚDO: O estudo em questão relembra e analisa medidas acerca da abordagem a estes pacientes que devem ser de conhecimento dos profissionais da odontologia.

CONCLUSÃO: Enfatiza-se a necessidade de orientar tanto profissionais quanto estudantes de odontologia sobre a relevância não apenas do conhecimento sobre o assunto, mas de dispor-se à intercomunicação multidisciplinar para que tais pacientes desfrutem de um atendimento odontológico eficiente e seguro.

Descritores: Diabetes *mellitus* tipo 2, Odontogeriatrics, Paciente idoso.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Being the diabetes mellitus (DM) a chronic disease that most affect the elderly, and the fact that in recent years the increase of this population has become accentuated, more attention to organic disorders along with their implications in the oral cavity is required. Cause of the changes it causes, the disorder affects systemic levels and ultimately worsens the resulting physiological aging mouth. The objective of this study is a through a systematic literature review of articles in the databases Pubmed, BBO, LILACS, Medline and Scielo, as well as books, we sought to highlight the changes in the oral cavity in elderly patients with diabetes mellitus mostly type 2.

CONTENTS: The study in question aims to remind and to analyze measures about the approach to these patients that should be knowledge of dental professionals.

CONCLUSION: We emphasize the need to educate both professionals and dental students about the importance not only of knowledge on the subject, but available to the multidisciplinary intercommunication for these patients enjoy an efficient and safe dental care.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, Elderly patient, Geriatric dentistry.

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida traz consigo a busca por melhorias na qualidade e disponibilidade de meios que ajudem na manutenção de uma boa saúde. Logo, os cuidados com a saúde bucal têm um papel relevante nisso, pois seu comprometimento pode afetar aspectos nutricionais, assim como o bem estar físico e mental.

O diabetes *mellitus* (DM) é uma das doenças crônicas mais comuns que afeta o idoso, e está associada ao aumento da prevalência de problemas micro e macrovasculares nessa população¹. Clinicamente, os sintomas nos idosos são mais discretos do que aqueles observados em jovens diabéticos, estimando-se que pelo menos metade desses indivíduos ignora sua condição de portador, e que um número substancial dos que se tratam não atingem níveis glicêmicos ideais representando, portanto, um grande desafio para a saúde pública².

Não se pode deixar de mencionar que pacientes idosos ainda podem estar sujeitos a outras complicações próprias da terceira idade, como depressão, perda da memória, estresse, problemas cardíacos, obesidade, incontinência urinária, alergias, anemia e outras condições que dificultam uma higiene bucal satisfatória, e que exige um preparo do Cirurgião-Dentista no que diz respeito

1. Graduando do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). São Luis, MA, Brasil.

2. Mestre em Odontologia; Área de Concentração Estomatologia pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB); Professora das Disciplinas de Fisiologia Humana e Oral do Instituto Florence de Educação Superior (IFES). São Luis, MA, Brasil.

3. Doutora em Clínica Odontológica; Área de Concentração Periodontia pela Universidade Estadual de Campinas (FOP-UNICAMP). Coordenadora do Curso de Odontologia do Instituto Florence de Educação Superior (IFES). São Luis, MA, Brasil.

Apresentado em 27 de fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 05 de fevereiro de 2013.

Endereço para correspondência:
Dra. Kátia Maria Martins Veloso
Rua das Mangueiras, 13 – Centro
65010-360 São Luis, MA.
E-mail: kmmv69@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

to ao conhecimento técnico dessas manifestações como também análise dos aspectos psicossociais que envolvem essa população, integrando-se a uma equipe multidisciplinar, para que assim, possa oferecer uma saúde oral e sistêmica plena.

Nesta perspectiva, o presente estudo teve por objetivo através de uma pesquisa bibliográfica sistemática de artigos nas bases de dados como Pubmed, BBO, LILACS, Medline e Scielo, além de livros e trabalhos dissertativos apresentar o que há de consenso nos protocolos de atendimento, além de alguns aspectos da saúde bucal do idoso portador de DM, principalmente a do tipo 2, mais frequente nesta população, propondo medidas preventivas a esta classe de pacientes.

O PACIENTE IDOSO E O DIABETES

Os idosos são os pacientes que sofrem o maior número de alterações fisiológicas, devido à diminuição natural da eficácia orgânica¹. A manutenção da saúde junto ao bem estar destes pacientes são fatores de interesse para profissionais da saúde e de seus familiares. Trata-se de uma parcela crescente na população atual, sendo que esse aumento é resultante do avanço tecnológico, das melhorias de higiene e saúde, da prevenção e controle de infecções, do desenvolvimento de novos fármacos e de acesso a informação^{1,3}.

O DM2 é uma síndrome do metabolismo defeituoso de carboidratos, lipídeos e proteínas causado pela diminuição na sensibilidade dos tecidos alvos e pela escassez ou ineficácia de receptores celulares ao efeito metabólico da insulina produzida normalmente pelo pâncreas segundo Guyton e Hall⁴. De acordo com estes autores, é o tipo mais comum, correspondendo cerca de 90% dos casos de diabetes, ocorrendo depois dos 40 anos, frequentemente entre 50 e 60 anos.

Sua etiologia é complexa e multifatorial resultante de fatores genéticos, ambientais, infecciosos e imunológicos⁵. Os fatores ambientais assumem uma importância cada vez maior no desenvolvimento da doença. O estresse dos dias atuais, o sedentarismo e uma alimentação com alto consumo de gorduras saturadas, poucas fibras, substituição dos alimentos naturais por industrializados e hipercalóricos, além da diminuição da atividade física e aumento da sobrevida da população, conduzem a obesidade e são os fatores mais frequentes ao aparecimento do DM, destaca Coimbra⁵.

REPERCUSSÕES ORAIS DO DIABETES TIPO 2 NO IDOSO

O DM não controlado, de forma sistêmica, pode conduzir a várias complicações incluindo doenças renais, retinopatia, neuropatia, doenças cardíacas, acidentes vasculares, “pé diabético” e cicatrização lenta. As complicações bucais incluem: gengivite, periodontites, disfunção das glândulas salivares, xerostomia, suscetibilidade para infecções bucais, síndrome da ardência bucal, alterações no paladar e halitose^{6,7}.

Segundo Selwitz e Pihlstrom⁷, as complicações são normalmente mais graves em pacientes com DM1, mas quando se trata do tipo 2 deve-se levar em conta que esta acomete uma grande parcela de pacientes da terceira idade que já possuem alterações orgânicas oriundas do processo natural de envelhecimento exigindo, portanto, maior atenção e cuidados.

Doença periodontal

A causa primária da doença periodontal são as bactérias anaeróbias Gram-negativas e seus produtos contidos na placa bacteriana sobre a superfície dentária, que desencadeiam uma resposta imunológica do hospedeiro⁸.

O aumento da suscetibilidade à doença periodontal é a complicação bucal mais frequente do diabetes em cerca de 75% dos casos, e o risco de doença periodontal é aproximadamente três vezes maior nos pacientes com o DM^{8,9}. As manifestações clínicas iniciais caracterizam-se por gengivas edemaciadas, avermelhadas e de sangramento fácil, o que permite que a margem gengival seja separada da do dente, ocasionando aprofundamento do sulco gengival, podendo haver a formação de abscessos e, com sua evolução, ocorrer recessão gengival, reabsorção do osso alveolar com mobilidade e perda dentária, caso não tratada⁸.

A doença periodontal vem sendo reconhecida ao longo dos anos como uma das principais complicações orais do DM, estabelecendo uma relação bidirecional com a doença segundo Silva e Sallum¹⁰. Estes autores explicam que devido à alta vascularidade do periodonto inflamado, há aumento na produção de mediadores inflamatórios, como as citocinas TNF- α (fator de necrose tumoral), IL-6 e proteína C-reativa. O epitélio ulcerado da bolsa periodontal atua como disseminador de produtos bacterianos. Pacientes diabéticos mal controlados apresentam altos níveis desses mediadores inflamatórios no sangue que estão relacionados à resistência insulínica nos tecidos adiposo e muscular, o que prejudica o controle glicêmico^{8,11,12}.

Em contrapartida, Mealey e Oates¹¹ justificam que a influência da hiperglicemia na maior gravidade da doença periodontal, se deve ao acúmulo de produtos finais de glicolização (AGES) nos tecidos, formados a partir da oxidação e glicolização de proteínas e lipídeos, se ligando a receptores de produtos finais glicolisados de membranas das células (RAGE), presentes em células endoteliais, monócitos/macrófagos, células do sistema nervoso e musculares. A interação AGE-RAGE no endotélio favorece a permeabilidade vascular e a formação de trombos.

Em monócitos, esta interação aumenta o estresse oxidativo celular, resultando na produção e secreção de citocinas inflamatórias associadas à diferenciação e atividade dos osteoclastos, o que leva à reabsorção óssea alveolar e, a produção de metaloproteases da matriz (MMP), resultando em destruição do colágeno^{8,11}.

Dificuldade de cicatrização

Os leucócitos são células ligadas à defesa do organismo. Um dos mecanismos de produção de energia por estas células é a incorporação da glicose, que através de processos bioquímicos fornece a energia necessária para as suas atividades. Quando se tem uma resistência tecidual à insulina, a glicose não penetra no interior dos neutrófilos e macrófagos para nutri-los, prejudicando suas funções².

Esta condição pode afetar de maneira adversa o reparo das feridas e as respostas locais do hospedeiro às ações microbianas, segundo Maia, Silva e Carvalho¹. Com as defesas alteradas, traduzidas por esse defeito na aderência, quimiotaxia e na fagocitose pelos leucócitos polimorfonucleares, segundo os autores, faz-se necessário reduzir a possibilidade de contaminação frente a procedimentos cirúrgicos invasivos nos pacientes idosos com diabetes confirmada¹³.

Xerostomia

É uma condição associada com diminuição na quantidade de saliva produzida acompanhada de alteração em sua composição química, causando uma sensação de boca seca, sendo uma manifestação frequentemente encontrada na prática odontológica¹⁴. Thomson e col.¹⁵ pesquisando a incidência de xerostomia numa população de idosos, dando atenção particular aos fármacos como fatores de risco, concluíram que a prevalência e incidência de xerostomia nos idosos estavam fortemente associadas ao uso contínuo de fármacos como anti-hipertensivos, diuréticos, dentre outros. A xerostomia está associada a dificuldades na mastigação, deglutição, gustação e fala, resultando em dieta pobre e má nutrição^{14,15}, o que eventualmente leva o portador à incapacidade de manter adequadamente o nível de açúcar no sangue estável. Para Chaves e col.¹⁶, os pacientes diabéticos não controlados ou com neuropatia diabética apresentam menor fluxo salivar do que aqueles sem essas características. Os autores sugerem que poderia haver alteração no controle parassimpático das glândulas afetadas pela neuropatia em decorrência da diabetes não controlada.

Ardência bucal

A síndrome da ardência bucal (SAB) é classicamente referida como uma sensação de queima, intraoral dolorosa, sem lesões observáveis na mucosa. Embora a ausência de lesões intraorais seja um dos critérios para o diagnóstico da SAB, há outras condições, como dor neuropática traumática, onde há também uma sensação de queimação, sem qualquer quadro clínico^{17,18}.

A literatura científica de longa data coloca o DM como causa possível da ardência bucal^{16,17,18}, mas Arap e Astrid¹⁹ destacam que até o momento inexistem estudos quantitativos de sensibilidade no território trigeminal que relacionem essa queixa como já decorrente do DM2 e, portanto, como já de neuropatia diabética na cavidade oral de idosos.

Infecções bucais agudas

Vernillo²⁰ salienta que dentre os fatores que desencadeiam o surgimento de infecções oportunistas estão alterações na atividade imune do organismo que faz com que os microrganismos comensais da cavidade oral, como a *Candida sp.*, passem a exercer uma função parasitária, associado ao uso de próteses constante que na ausência de hidratação da mucosa por hipossalivação pode fazer com que essas infecções se desencadeiem nos idosos. Oliveira e Milech² afirmam ainda que o próprio nível elevado de glicose no sangue fornece substrato para a proliferação desses microrganismos. É necessário o Cirurgião-Dentista ter conhecimento e informar ao paciente que o impacto de infecções orais agudas pode ser reduzido pelo próprio controle glicêmico⁹.

Halitose

Quando os carboidratos não são utilizados como energia pelas células devido à resistência insulínica grave, quase toda energia do corpo passa a derivar do metabolismo das gorduras⁴.

De acordo com Rio e col.²¹ o DM pode resultar no acúmulo de corpos cetônicos, devido à hipoglicemia causada por longos períodos sem se alimentar, onde ácidos graxos lançados na corrente sanguínea se misturam à glicose circulante produzindo um hálito adocicado característico. É um artifício importante para o

diagnóstico da diabetes no idoso que desconhece ser portador da doença, sendo denominado de “hálito cetônico”.

MEDIDAS PREVENTIVAS

É incontestável a influência do DM no contexto biopsicossocial dos pacientes idosos. Devido a características especiais dessa população e manifestações clínicas atípicas da doença já descritas somadas ao crescente aumento desta população ao longo dos anos, alguns cuidados precisam ser levados em conta pelo Cirurgião-Dentista no que tange a propedêutica dessa classe durante atendimento odontológico.

Com relação aos procedimentos

Na tabela 1 destaca-se um protocolo de procedimentos odontológicos eletivos ao paciente idoso com DM confirmada, dentro de uma classificação dos pacientes em grupos de risco feita por Sonis, Fazio e Lang⁹ destacando os que podem ser realizados cirurgião dentista.

Tabela 1 – Procedimentos odontológicos indicados de acordo com o estado glicêmico.

Pacientes de Baixo Risco
Glicose em jejum: < 200 mg/dL
Hemoglobina glicosada (HbA1c): < 6,5%
Bom controle metabólico, regime médico estável, ausência de cetoacidose e hipoglicemia.
I. Tratamento não invasivo: com atenção para orientações gerais aplicadas para todos os pacientes diabéticos: exame/radiografias, instruções sobre higiene bucal, restaurações, profilaxia supragengival e de próteses, raspagem e polimento radicular (subgengival) e endodontia.
II. Tratamento invasivo: extrações simples ou múltiplas, gengivoplastia, cirurgia com retalho, extração de dente incluído, apicectomia.
Pacientes de Risco Moderado
Glicose em jejum: < 250 mg/dL
Hemoglobina Glicosada (HbA1c): 6,5% - 9%
Sem história recente de cetoacidose ou hipoglicemia e poucas complicações do DM2.
I. Tratamento não invasivo: com atenção para orientações gerais aplicadas para todos os pacientes diabéticos: exame/radiografias, instruções sobre higiene bucal, hábitos alimentares e prática de exercícios, restaurações, profilaxia supragengival, raspagem e polimento radicular (subgengival) e endodontia.
II. Tratamento invasivo: extrações simples e gengivoplastia, que devem ser realizadas após ajuste na dosagem de insulina, em comum acordo com um médico da unidade de atendimento ou do próprio paciente e profilaxia antibiótica (amoxicilina 2g, clindamicina 600 mg ou azitromicina 500 mg em alérgicos, uma hora antes do procedimento) ²² . Para os demais procedimentos invasivos deve ser considerada a sua internação.
Pacientes de Alto Risco
Glicose em jejum: > 250 mg/DL
Hemoglobina Glicosada (HbA1c): > 9%
Apresenta múltiplas complicações do DM2, com episódios de cetoacidose ou hipoglicemia frequente.
Somente podem ser realizados exame/radiografia, instruções sobre higiene bucal e tratamentos paliativos. Demais procedimentos devem ser adiados até rigoroso controle do estado metabólico, exceção feita nos casos de infecção dentária ativa, onde se devem executar procedimentos mais simples para controle.

Com relação ao atendimento

No consultório, para um atendimento eficaz, Barcellos e col.²³ e Kitamura e col.²⁴ salientam a importância de recursos como: glicosímetro/fitas reagentes (para determinar glicemia com leitura instantânea); esfigmomanômetro/estetoscópio (para aferir a pressão arterial, visto que muitos desses pacientes são hipertensos); Soluções contendo glicose a 20%/seringas (em emergências com hipoglicemia);

Kitamura e col.²⁴ aconselham, durante a anamnese, realizar questionamentos sobre o histórico da doença, aspectos econômicos, sociais e alimentares, sendo importante também, uma investigação a cerca dos sintomas clássicos (polidipsia, poliúria, polifagia); Solicitar ao médico do paciente, um parecer do estado geral do mesmo, contendo o diagnóstico e outras condições relevantes, bem como informar ao profissional dos procedimentos odontológicos a serem realizados²⁴.

O paciente deve ter sua consulta marcada para o meio da manhã, período que a insulina atinge seu grau máximo de secreção, devendo-se instruí-lo a se alimentar normalmente ao início do dia. Preferencialmente, devem se realizar consultas curtas¹. Caso o atendimento se prolongue, uma interrupção para sua alimentação deve ser realizada;

A ansiedade e o medo relacionados ao tratamento odontológico podem elevar o nível de glicemia do diabético pela maior secreção de catecolaminas, bem como o uso de anestésicos com vasoconstritores induzindo o processo de glicogenólise hepática, destaca Andrade, Volpato e Ranali²². Segundo os autores pode-se optar pelo uso de benzodiazepínicos no pré-operatório para controle de ansiedade, sendo o lorazepam (1 mg) duas horas antes é o mais indicado. A sedação inalatória com óxido nítrico e oxigênio é uma alternativa recomendada, pela segurança, rapidez e previsibilidade que este recurso proporciona, além da suplementação de oxigênio ao paciente que a técnica promove. É importante também, reduzir fatores que venham a estressar este paciente, como dificuldades de acesso e acomodação no consultório²².

Em relação aos fármacos, sendo os hipoglicemiantes orais um dos agentes terapêuticos usados no tratamento do DM2, o emprego de alguns analgésicos/anti-inflamatórios como ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não esteroides (AINES) potencializam o efeito hipoglicêmico das sulfoniluréias pela competição das mesmas áreas de ligação às proteínas plasmáticas^{7,22}. Indica-se adotar o uso de paracetamol (750 mg) a cada 8h ou dipirona (500 mg) a cada 4h, por tempo restrito em casos de dores leves e, em procedimentos invasivos, recomenda-se prescrever dexametasona ou betametasona em dose única de 4 mg^{7,22}. É necessário ainda ao prescrever um fármaco, observar a presença de glicose na sua formulação.

Com relação às emergências

Uma emergência comum no consultório odontológico durante atendimento a estes pacientes é a hipoglicemia, afirma Coimbra⁵. Sendo acompanhado de sinais e sintomas adrenérgicos (tremor, sudorese, palidez, taquicardia, palpitações, fome) e neuroglicopênicos pela deficiência de aporte de glicose no cérebro: cefaleias, tontura, sonolência, irritabilidade, fraqueza, confusão mental, visão turva, incoordenação motora, confusão mental, disfunção sensorial, desmaio, convulsões e coma^{9,16,25}. Estes sinais e sinto-

mas, quando reconhecidos, devem ser imediatamente tratados, posicionando o paciente confortavelmente na cadeira, fazendo com este ingira carboidratos^{7,16}. No caso de perda da consciência, açúcar na bochecha ou administração de glicose a 10% (1 mg) por via muscular ou venosa pode reverter o quadro. Caso não haja recuperação, o socorro médico deve ser acionado e os sinais vitais monitorados⁷. Já pacientes hiperglicêmicos que apresentem sinais e sintomas como: hálito cetônico, taquicardia, hipotensão, náuseas e vômito, dor abdominal, desidratação, respiração de Kussmaul (rápida e profunda), disfunção sensorial, choque e coma devem ser encaminhados para emergência^{16,25}.

CONCLUSÃO

A ausência de hábitos saudáveis e de higienização satisfatória, aliado às mudanças fisiológicas inerentes aos idosos, pode levar a diversas alterações bucais. O DM2 é o mais frequente nesta faixa etária e associado a estas mudanças compromete ainda mais o bem estar desses pacientes.

O Cirurgião-Dentista, portanto, diante do grande contingente de pacientes idosos nos dias atuais, precisa estar apto a reconhecer as alterações próprias do envelhecimento fisiológico das oriundas do diabetes, bem como saber lidar com complicações secundárias de ordem biológica, social e psicológica que acompanham o paciente portador, para oferecer-lhe um tratamento que proporcione melhor saúde bucal, garantindo-lhes qualidade de vida e longevidade.

REFERÊNCIAS

1. Maia FR, Silva AAR, Carvalho QRM. Proposta de um protocolo para o atendimento odontológico do paciente diabético na atenção básica. Rev Espaço para a Saúde. 2005;7(1):16-29.
2. Oliveira JEP, Milech A. Diabetes Mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 39 e 339.
3. Oliveira R. Diabetes: dia-a-dia. Rio de Janeiro: Revinter; 1995. cap. 38.
4. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. cap 78: p. 972-5.
5. Coimbra ECA. Doença periodontal e diabetes mellitus. Monografia (Graduação em Medicina Dentária) – Universidade Fernando Pessoa: Porto; 2009. f. 21 e 33.
6. Pereira VA. Atendimento aos idosos no consultório odontológico. 2006. Disponível em < <http://odontogeriatratotal.com.br/art2.html> >. Acesso em 10 out. 2010.
7. Selwitz RH, Pihlstrom BL. How to lower risk of developing diabetes and its complications: Recommendations for the patient. J Am Dent Assoc. 2003;134(1):54-8.
8. Løe H. Periodontal disease the sixth complication of diabetes *mellitus*. Diabetes Care. 1993;16(1):329-34.
9. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Diabete Melito. In: Sonis ST, Fazio RC Long L, (editores). Princípios e prática de medicina oral. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p. 115-27.
10. Silva CO, Sallum AW. Diabetes e a sua relação com a saúde bucal. In: Villalba JP, (editor). Odontologia e Saúde Geral. São Paulo: Santos; 2008. p. 122-9.
11. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. American Academy of Periodontology. J Periodontol. 2006;77(8):1289-303.
12. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. Ann Periodontol. 1998;3(1):108-20.

13. Manzano FS, Tibério D, Santos MTBR. Procedimento cirúrgico em idosos diabéticos. *J Bras Odontoger*. 2005;1(1):18-21.
14. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology*. 2003;20(2):64-7.
15. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, et al. A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people. *Gerodontology*. 2006;23(4):205-13.
16. Chaves EM, Taylor GW, Borrel LN, et al. Salivary function and glycemic control in older persons with diabetes. *Oral Sug Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89(2):305-11.
17. Moore PA, Zgibor JC, Dasanayake AP. Diabetes: a growing epidemic of all ages. *J Am Dent Assoc*. 2003;134(n esp):11S-15S.
18. Scala A, Checchi M, Montecchi M, et al. Update on burning mouth syndrome overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(4):275-91.
19. Arap AMM. Características odontológicas e prevalência da ardência bucal com diabetes mellitus do tipo 2. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2009. f. 26,55 e 56.
20. Vernillo AT. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*. 2003;134(n esp):24S-33S.
21. Dal Rio AC, Teixeira ARF, Nicola EMD. Halitose: abordagem multiprofissional. In: Villalba JP, (editor). *Odontologia e saúde geral*. 1ª Ed. São Paulo: Santos; 2008. p. 35-6.
22. Andrade ED, Volpato MC, Ranali J. Pacientes que requerem cuidados adicionais. In: Andrade ED (editor). *Terapêutica medicamentosa em Odontologia*. São Paulo: Artes Médicas; 2006. p. 138-41.
23. Barcellos IF, Halfon VLC, Oliveira LF, et al. Conduta odontológica em paciente diabético. *Rev Bras Odontol*. 2000;57(6):407-10.
24. Kitamura RKW, Kitamura KT, Nano ACM, et al. Manejo de pacientes diabéticos no consultório odontológico. 2004. Disponível em < <http://www.odontologia.com.br/artigos.asp?id=442> > Acesso em 03 nov. 2010.
25. Alves C, Brandão M, Andion J, et al. Atendimento odontológico do paciente com diabetes melito: recomendações para a prática clínica. *Rev Ciênc Méd Biol*. 2006;5(2):97-110.

Tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 e comorbidades hepáticas. Relato de caso e revisão da literatura*

The challenge of treating diabetes mellitus type 2 oral antidiabetic agent when liver comorbidities represent a problem. Case report and literature review

Isabela Montefusco Cavalcante Ferreira¹, Samarah Paula Nascente Jorcelino¹, José Maria Cabral²

*Recebido do Grupo Amazonense Interinstitucional de Estudo das Endocrinopatias e Erros Inatos do Metabolismo. Manaus, AM.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A resistência à insulina (RI) desempenha papel fundamental na etiopatogenia do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). A hiperinsulinemia compensatória impede a adequada metabolização dos ácidos graxos, levando ao acúmulo de gordura no hepatócito. A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), na qual a esteatose hepática é a expressão clínica mais comum, têm alta incidência entre os portadores de DM2. Este estudo teve como objetivo discutir os riscos de lesão hepatocelular quando o fígado é exposto a doenças graves e o potencial de hepatotoxicidade de um grupo específico de fármacos.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 51 anos, portador de DM2 e de psoríase numular. História de uso moderado de bebidas alcoólicas por longo período com risco de desenvolver doença hepática alcoólica (DHA). Acresce sorologia positiva para hepatite pelo vírus C (VHC). O fígado palpável, a confirmação da hepatomegalia em exame ultrassonográfico e a elevação das aminotransferases denunciam afecção hepática.

CONCLUSÃO: As interações entre o DM2, DHGNA, DHA, VHC e a psoríase, bem como a toxicidade potencial cruzada dos fármacos indicados para o tratamento dessas comorbidades, representam risco real de agressão hepatocelular. A análise comparativa do perfil de segurança dos antidiabéticos orais (ADO) permite eleger os inibidores da dipeptidilpeptidase 4 (i DPP4) como os fármacos de menor potencial de lesão hepática, considerando que não são, em geral, substratos para o sistema do citocromo CYP450 e não atuam como indutores ou inibidores deste sistema com ações metabolicamente apreciáveis.

Descritores: Doença hepática alcoólica, Doença hepática gordurosa, Inibidores da DPP4, Resistência insulínica, Vírus da hepatite C.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Insulin resistance (IR) plays a key role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (DM2). Compensatory hyperinsulinemia prevents the proper metabolism of fatty acids, leading to accumulation of fat in hepatocytes. The non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in which hepatic steatosis is the most common clinical expression, has a high incidence among DM2 patients. This paper aims to discuss the risk of hepatocellular injury when the liver is exposed to serious diseases, and the potential hepatotoxicity of a specific group of drugs.

CASE REPORT: Male, 51 year-old patient, with DM2 and nummular psoriasis with a history of moderate use of alcoholic beverages for long periods at risk of developing alcoholic liver disease (ALD), and positive serology for hepatitis C virus (HCV). The liver was palpable, the confirmation of hepatomegaly in ultrasound and elevated aminotransferases show liver disease.

CONCLUSION: The interactions between DM2, NAFLD, ALD, HCV and psoriasis, as well as the potential cross-toxicity of drugs indicated for the treatment of these comorbidities, represent real risk of hepatocellular injury. The comparative analysis of the safety profile of oral antidiabetic (OAD) drugs allows the election of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP4 i) as the drugs of lower liver damage potential, considering that generally they are not substrates for the CYP450 system and do not work as inducers or inhibitors of this system with substantial metabolic actions.

Keywords: Alcoholic liver disease, Fatty liver disease, DPP4 inhibitors, Hepatitis C virus, Insulin resistance.

INTRODUÇÃO

Pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doença crônica e progressiva por excelência, têm alta incidência de esteatose hepática resultante da hiperinsulinemia compensatória. A literatura confirma a similaridade fisiopatogênica e a interdependência de várias afecções como o DM2, a esteatose hepática, a hepatite alcoólica e a hepatite pelo vírus C, estando o fígado no centro das atenções. O emprego de determinados fármacos exigidos nos tratamentos rotineiros dessas doenças acentua o risco de comprometimento funcional do órgão, limitando o emprego e os benefícios esperados. A lesão hepática induzida por fármacos pode ser hepatocelular, o que se traduzirá por aumento das aminotransferases (ALT e AST), ou colestático, o que levará ao aumento de bilirrubinas (particularmente da direta, da fosfatase alcalina e da enzima gama-glutaril transferase (G-GT)).

1. Graduandas em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Nilton Lins (UNILins). Manaus, AM, Brasil.

2. Médico Endocrinologista; Coordenador da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia-Universidade Nilton Lins (UNILins); Mestre em Endocrinologia e Metabologia, Doutorando em Genética Médica (INPA/UNL); Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, AM, Brasil.

Apresentado em 03 de maio de 2012.

Aceito para publicação em 04 de fevereiro de 2013.

Endereço para correspondência:

Dr. José Maria Cabral

Rua Teresina, 386/7D – Bairro Adrianópolis

69057-070 Manaus, AM.

E-mail: cabralendo@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Os objetivos deste estudo foram discutir os riscos de lesão hepatocelular quando o fígado é exposto a doenças graves e o potencial de hepatotoxicidade de um grupo específico de fármacos.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 51 anos, 66,3 kg, 1,68 m, índice de massa corpórea (IMC) = 23,51 kg/m², circunferência abdominal = 90 cm e pressão arterial = 130 x 80 mmHg, foi atendido no Ambulatório-Escola de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Nilton Lins para controle de DM2 diagnosticado há 10 anos após terapia com glicocorticoide sistêmica instituída para tratar de afecção pruriginosa da pele de início agudo, identificada como psoríase numular. Na ocasião, foi internado devido aos níveis glicêmicos elevados (> 600 mg/dL). Recebeu alta hospitalar com prescrição de insulina e hipoglicemiantes orais (sem identificação dos fármacos). Há anos, não usava qualquer fármaco hipoglicemiante, observando apenas restrição de açúcar e atividade física leve limitada aos afazeres profissionais. Mantinha o metotrexato (MTX) - 2,5 mg 3 vezes por semana e ácido fólico (5 mg/sem), fármacos prescritos para o tratamento da psoríase. Portador de hepatite C (vírus genótipo tipo 1 subtipo a) de diagnóstico recente, faz uso de interferon alfa (IFN-3 milhões de unidades 3 vezes por semana). Queixava-se de sintomas de hiperglicemia e dores nos pés, descritas como “sensações

de agulhada”; pirose e epigastralgia. Relatava consumo moderado de álcool (restrito aos fins de semana) da adolescência até os 42 anos. Negava obesidade, história de cirurgias prévias, transfusões de sangue ou de hemoderivados, acupuntura ou tatuagem. Doador de sangue em 1979, 1988 e 2003. Atividade sexual fora do casamento até os 28 anos, sem uso de preservativo mecânico. Ao exame físico, observa-se a presença de escamas paracetósicas dispersas no tronco, acentuadas e confluentes nos cotovelos e dorsos das mãos (Figuras 1, 2 e 3). Ausência de lesões de pseudo-

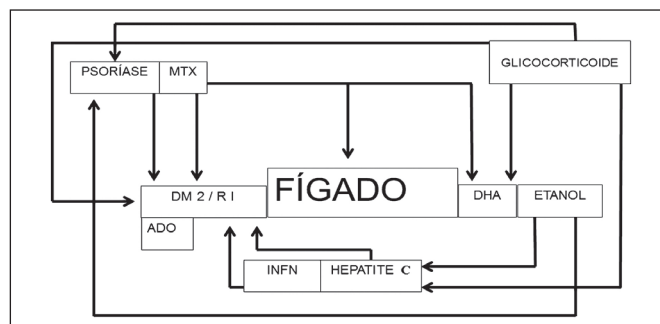


Figura 3 – Fluxograma das doenças e fármacos que interagem com a função hepática.

MTX = metotrexato; DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2; DHA = doença hepática alcoólica; ADO = antidiabéticos orais; RI = resistência à insulina.



Figura 1 – Lesões características de psoríase – escamas paracetósicas isoladas na região dorsal e confluentes em áreas de atrito (mão e cotovelo direito).



Figura 2 – Desaparecimento das escamas paracetósicas da região dorsal e dorso das mãos; melhora significativa no cotovelo direito.

acantose *nigricans*. Fígado não palpável e ausência de sinais clínicos de insuficiência hepática.

Mostrou resultados de exames recentes: glicemias de jejum (Gj) de 161, 156 e 121 mg/dL; ureia, creatinina, ácido úrico, lipidograma, índice de resistência à insulina (HOMA-IR) e proteína C-reativa (PCR) normais; aminotransferases ou transaminases (alaninoaminotransferase/ALT ou transaminase glutamopirúvica/TGP e aspartatoaminotransferase/AST ou transaminase glutamo-oxalacética/TGO), respectivamente 91 U/L (3 a 50) e 119 U/L (12 a 46), relação AST/ALT = 0,76; traços de glicosúria. Fundo de olho normal (sic), há 3 anos.

Ultrassonografia do abdômen superior: fígado aumentado de volume, lobo esquerdo com 13,7 cm, ultrapassando a linha média e lobo caudado aumentado de volume com contornos regulares e ecotextura levemente heterogênea, bordas rombas, vasos normais; não foi visualizado líquido no espaço sub-hepático direito; baço de tamanho normal, com 9,9 cm, contornos irregulares e textura homogênea. Hepatopatia.

Prescrita a vildagliptina (amostras disponíveis) na dose de 50 mg 2 vezes ao dia. Ao dermatologista foi solicitada a descontinuação do MTX. Ao gastroenterologista, a troca do IFN por outro fármaco apropriado para inibir a replicação viral sem interferir nos níveis glicêmicos. Encaminhado para novos exames: Gj, hemoglobina glicada (HbA1c), hemograma, ureia e creatinina, sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e radiografia de tórax). Destaque para a avaliação/estadiamento da atividade inflamatória hepática: determinação qualitativa do RNA-VHC no sangue pela PCR, biópsia hepática, bioquímica hepática, e endoscopia digestiva alta (EDA).

O paciente retornou para nova consulta. Há 3 semanas, por razões financeiras, substituiu a vildagliptina (50 mg) 2 vezes por dia pela glimepirida (4 mg/d). Interrompeu o MTX e o IFN. Fez uso de amoxicilina + claritromicina + omeprazol por 10 dias para tratar de gastrite crônica antral moderada e metaplasia intestinal incompleta associada a *H. pylori* (laudo da EDA). Mostra-se ansioso em função da complexidade de seu quadro clínico geral e por ter interrompido o tratamento da psoríase e da hepatite C, embora revele melhora das lesões da pele. Peso = 69,6 kg (+ 6,3); IMC = 24,68 kg/m² (+ 1,17). Observou-se melhora significativa das lesões psoriásicas (Figura 2).

Últimos resultados de exames: AST = 29 (12 a 46 U/L), ALT = 31 (3 a 50 U/L); tempo/atividade de protrombina = 12 s ou 100%; bilirrubina total = 1,0 mg/dL, bilirrubina direta = 0,4 e bilirrubina indireta = 0,6; fosfatase alcalina = 120 U/L (65 a 300); gama-glutamil transpeptidase (Gama GT) = 72 (12,5 a 54 U/L); lipidograma normal, Gj = 116 mg/dL; HbA1c = 8,2 % (5,3% a 8,0%); a biópsia hepática não foi realizada. Paciente foi orientado a voltar ao uso da vildagliptina nas mesmas doses (50 mg 2 x dia), prescrição mantida até o momento, com breves interrupções.

Síndrome de resistência insulínica, diabetes *mellitus* tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica

O DM2 é uma doença crônica e progressiva de natureza complexa que combina defeitos na ação e na secreção de insulina. A resistência à ação da insulina ou, simplesmente, resistência insulínica (RI) desempenha papel fundamental na etiopatogenia do DM2. A reduzida capacidade dos tecidos sensíveis à insulina de captarem glicose

sob estímulo do hormônio decorre de um defeito intracelular pós-receptor na sinalização da insulina. O bloqueio na fosforilação de resíduos de tirosina dos receptores de insulina (IRS1 e IRS2) impede a ativação da proteína transportadora de glicose (*glucose transporter 4* ou GLUT 4). Por conseguinte, a entrada da glicose nas células fica prejudicada, caracterizando a resistência à ação da insulina¹.

Níveis glicêmicos progressivamente aumentados determinam a secreção de maiores quantidades de insulina, criando um estado de hiperinsulinemia compensatória. Durante certo tempo, estabelece-se um equilíbrio entre essas forças capaz de manter a glicemia dentro dos limites normais. Rompido o equilíbrio, instalam-se importantes alterações metabólicas como a hiperglicemia/DM2 e a extensa deposição centrípeta da gordura que privilegia o abdômen. Os adipócitos da região abdominal, quando comparados aos periféricos, possuem menor número de receptores de insulina e, conseqüentemente, maior RI^{2,3,4}.

Outros efeitos incluem o aumento da pressão arterial, aumento dos níveis séricos de triglicerídeos e redução dos valores de HDL colesterol, com ou sem hiperglicemia. A presença de três ou mais dessas manifestações conceitua a síndrome metabólica (SM) ou síndrome de resistência insulínica (SRI), a qual impõe um aumento de risco de complicações para vários órgãos, incluindo o fígado.

Pacientes portadores de DM2 têm alta incidência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)^{4,5}, na qual a esteatose hepática é a expressão clínica mais comum.

Doença hepática gordurosa não alcoólica e doença hepática alcoólica

A DHGNA apresenta espectro que varia desde a esteatose hepática isolada, passando pela esteato-hepatite, com ou sem fibrose, com potencial para evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular.

O fenômeno da resistência à ação da insulina causa inibição da lipase lipoproteica insulino-sensível no tecido adiposo. Há aumento do influxo de ácidos graxos para a circulação sanguínea e daí para o fígado. Em decorrência da hiperinsulinemia compensatória, a β -oxidação e a liberação de triglicerídeos na forma de VLDL estão inibidas no fígado. Os ácidos graxos em excesso são convertidos em triglicerídeos que se acumularão no fígado, levando ao quadro de esteatose hepática^{6,7}.

A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) acrescenta à esteatose hepática não alcoólica processo inflamatório parenquimatoso⁸. A condição mais frequentemente associada à EHNA é a obesidade (presente em 69% a 100% dos casos), o DM2 (34% a 75% dos casos) e a dislipidemia (20% a 81% dos casos). A maioria dos achados ocorre nas 5ª e 6ª décadas de vida, com maior incidência em mulheres. Não obstante, pode ocorrer em adultos jovens, inclusive em crianças. Evidência experimental indica que a infiltração hepática por ácidos graxos aumenta a proliferação de tecido fibroso no fígado. O gatilho para a cascata fibrogênica parece ser a ativação da célula hepática pelos peróxidos lipídicos. Sabe-se também que as citocinas induzidas por endotoxinas como o TNF alfa, interleucinas reguladas pelo TNF alfa (IL-6 e 8) e ainda, citocinas moduladoras da ação do TNF alfa podem ser produzidas pelos hepatócitos. Esta complexa rede de citocinas controla os vários aspectos da lesão e da reparação do tecido hepático.

A doença hepática alcoólica (DHA) é induzida pelo etanol e/ou seus metabólitos. Estudos experimentais apontam para a existência de mecanismos de lesão hepática semelhantes para a EHNA e para a hepatite alcoólica (HA). Em ambas as situações clínicas, pode haver indução de enzimas do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP 450). Por outro lado, o etanol agrava a DHGNA, sendo a intensidade da lesão relacionada, principalmente, aos fatores de risco da DHA. O mecanismo do agravamento da DHGNA estaria associado ao aumento de citocinas. As duas doenças apresentam similaridade clínica, laboratorial e, principalmente, histopatológica, onde os achados são indistinguíveis⁹⁻¹¹.

Em algumas situações, o diagnóstico diferencial pode ser difícil, quando os pacientes omitem o consumo abusivo de álcool¹². Do ponto de vista prático, a presença de fígado aumentado em tamanho ou consistência, sem evidência de doença hepática crônica é indicativa de DHGNA em sua fase inicial relacionada à gordura ou álcool.

As novas técnicas não invasivas de diagnóstico são úteis para o estudo das hepatopatias em geral. A ultrassonografia apresenta grande sensibilidade para a confirmação de esteatose em razão da atenuação do feixe sonoro presente no parênquima. A sensibilidade diagnóstica é de 82%, a especificidade de 87% e a acurácia de 84%. A tomografia computadorizada pode mostrar dados sugestivos de esteatose e aspecto característico de fibrose hepática confluyente na cirrose hepática avançada. A ressonância nuclear magnética possibilita detectar a presença de esteatose, especialmente se forem utilizadas técnicas especiais.

A agressão hepática pode ser confirmada, avaliada e acompanhada pelas dosagens séricas das aminotransferases, cujos valores de referência em indivíduos normais situam-se entre zero a 50 U/L para a ALT e zero a 45 U/L para a AST. Essas enzimas, embora estejam presentes em todo o organismo, são denominadas “enzimas hepáticas” por terem alta concentração no fígado e exibirem, mais frequentemente, níveis sanguíneos persistentemente elevados em pacientes com lesões hepatocelulares. A ALT, pelo seu predomínio hepático, pode ser considerada marcador específico de lesão hepática, sem que se confirme proporcionalidade entre nível sanguíneo e lesão celular. As aminotransferases encontram-se elevadas tanto na EHNA quanto na DHA. Em geral, nas afecções gordurosas, a ALT predomina sobre a AST, ao contrário do que se verifica nas lesões alcoólicas. Este dado pode ser útil no diagnóstico diferencial das duas condições. Igualmente, elevam-se nas hepatites crônicas pelos vírus B e C e nos casos de uso de certos fármacos hepatotóxicos (antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais, anti-epiléticos e outros fármacos).

Na EHNA, os níveis de aminotransferases não se elevam acima de quatro vezes os valores máximos de referência (VMR) e o índice AST/ALT tende a ser menor que 1. A razão AST/ALT ≥ 2 é sugestiva de DHA, especialmente na HA e cirrose alcoólica (CA)^{10,11,13}. Na HA, o índice AST/ALT > 2 ocorre em aproximadamente 70% dos casos. A especificidade deste teste é relativamente alta, de modo que alguns autores o utilizam para diagnóstico da DHA. Porém há poucos estudos em relação à EHNA^{14,15}.

Dados da literatura mostram que 7,9% da população têm elevação de aminotransferases e 12% a 24% dos DM2 tem aumento dessas enzimas. Além do mais, até 2% dos pacientes em uso de diferentes estatinas têm elevação de aminotransferases dose-de-

pendente, principalmente nos três primeiros meses de uso. Esse fato torna-se importante, considerando que muitos portadores de DM2 dentro da SM são dislipidêmicos e fazem uso de estatinas. Além da elevação das aminotransferases, a alteração laboratorial mais encontrada na EHNA é o aumento da Gama GT. O teste não é útil para discriminar os pacientes em relação ao uso de álcool, uma vez que a enzima encontra-se elevada em número considerável de pacientes com DHA¹⁶.

Apesar da importância dos dados clínicos, dos testes laboratoriais e dos métodos diagnósticos por imagem, o diagnóstico do tipo de lesão e de sua atividade só pode ser estabelecido com precisão pela laparoscopia e biópsia. No entanto, muitas vezes a biópsia hepática não é realizada por recusa do paciente ou por risco de sangramento (distúrbios da hemostasia). A histopatologia da EHNA revela a presença de esteatose macrovesicular associada a infiltrado inflamatório lobular, com ou sem fibrose perissinusoidal, e lesão hepatocelular definida como degeneração balonzante dos hepatócitos¹⁷.

Doença hepática alcoólica e hepatite pelo vírus C

A hepatotoxicidade do etanol está intimamente relacionada ao seu metabolismo. Cerca de 2% a 10% da quantidade ingerida é eliminada pelos rins e pulmões e quantidades mínimas podem ser transformadas no estômago. A maior parte é oxidada no fígado através das enzimas álcooldehidrogenase (ADH), aldeidodehidrogenase (ALDH) e pelo sistema microsômico de oxidação do etanol (MEOS - *microsomal ethanol oxidation system*), através do citocromo específico P4502E1. No início do processo oxidativo, sob a ação da enzima ADH, o etanol é transformado em aldeído acético. Este é transformado em acetato com a participação do cofator ALDH. As modificações bioquímicas decorrentes da oxidação do etanol, especialmente a formação de aldeído acético (substância vasoativa mais tóxica do que o próprio etanol), o aumento da relação NADH/NAD, a proliferação microsomal (pela indução do sistema MEOS), dentre outras vias metabólicas, integram o conjunto de mecanismos capazes de causar lesão ao fígado. Aliada à predisposição genética (o fator genético está relacionado ao tipo de isoenzimas que o indivíduo apresenta), a quantidade de etanol ingerida e a duração da ingestão estão entre os principais fatores de risco para a instalação da DHA¹⁸.

Alcoolistas têm chance de 20% a 30% durante toda a vida para desenvolver cirrose. O consumo diário e não apenas em fins de semana favorece a formação e a progressão da DHA, pois dificulta a regeneração do tecido lesado. Alcoolistas com esteatose hepática que optam pela abstenção etílica e dieta normal, geralmente após uma a seis semanas, alcançam rápida melhora clínica com diminuição da hepatomegalia e normalização dos testes laboratoriais. Em alguns pacientes, a deposição excessiva de gordura no fígado desaparece, apesar da continuação da ingestão etílica. A esteatose que se desenvolve em pacientes diabéticos obesos ou muito desnutridos pode não desaparecer apesar da cessação do consumo de etanol.

Com relação à associação de álcool e vírus da hepatite C (VHC), o álcool induz aumento da carga viral através de mecanismos ainda não bem elucidados. O consumo de bebidas alcoólicas, ao favorecer a aquisição e replicação do VHC, pode modificar a história natural da hepatite crônica C, acelerando a fibrose e aumentando

o risco de cirrose e de carcinoma hepatocelular. Este efeito, igualmente, depende do modo de consumo de etanol (dose, duração da ingestão, continuidade, entre outras) e da fase da hepatopatia pelo VHC. A hepatite C, por seu turno, pode influir na evolução da DHA, estando relacionada com o tipo de lesão hepática (esteatose, HA, cirrose) e outras peculiaridades do paciente. Na DHA, os níveis séricos de AST e ALT não ultrapassam 300 U/L, exceto em poucos pacientes com necrose esclerosante hialina ou quando existe, associadamente, hepatite viral ou doença hepática induzida pelo paracetamol.

Hepatite pelo vírus C e resistência insulínica

O VHC é uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo. Estima-se que existam hoje, pelo menos, 170 milhões de portadores do VHC e que parte destes irá desenvolver complicações como cirrose e hepatocarcinoma¹⁹. Estudos de vários autores relataram prevalência aumentada de infecção pelo VHC em diabéticos tipo 2, em contraste com a população geral²⁰⁻²².

Outros estudos encontraram prevalência aumentada de DM2 em pacientes com hepatite C crônica, quando comparada à prevalência de DM2 e outras formas de doença hepática crônica, mesmo na ausência de cirrose²³⁻²⁶.

Esses achados sugerem possível associação entre o VHC e DM2²⁷. A infecção pelo VHC serviria como fator de risco adicional para a instalação de DM2 em pessoas com outros fatores de risco estabelecidos para diabetes²⁸.

Estudos sugerem que o DM2 possa representar manifestação da infecção crônica pelo VHC²⁹.

A ocorrência de RI em portadores do VHC tem sido documentada, mesmo na ausência de doença hepática avançada. Deste modo, a instalação de RI poderia ser a base patogênica e servir de elo entre a infecção viral e o desenvolvimento de DM2 em indivíduos com outros fatores de risco presentes³⁰. O mecanismo pelo qual a infecção pelo VHC induz à RI tem sido alvo de intensa investigação. Em modelos de animais transgênicos e cultura de células contendo o core do vírus C foi demonstrado que o próprio VHC seria capaz de induzir o desenvolvimento de RI através da inibição da sinalização dos receptores de insulina (IRS-1 e IRS2) via citocinas pró-inflamatórias, particularmente, o fator de necrose tumoral TNF alfa, independente dos fatores metabólicos tradicionais relacionados à SM³¹. A redução da RI medida pelo HOMA-IR e melhora significativa da função das células beta foi demonstrada em pacientes que alcançaram resposta viral sustentada³².

O aumento da prevalência de DM2, o desenvolvimento de esteatose hepática (principalmente nos pacientes com infecção pelo genótipo não-3), a progressão mais rápida da doença e a redução na taxa de resposta viral sustentada ao tratamento com interferon peguilado e ribavirina são exemplos de fenômenos que denunciam a presença de RI nos pacientes infectados pelo VHC. Fatores hormonais e genéticos devem estar implicados na patogênese da hepatite pelo VHC, sendo aceito que a doença costuma progredir mais rapidamente no sexo masculino. A idade do paciente ao adquirir a infecção também se mostra relevante, havendo pior prognóstico naqueles com idade superior a 40 anos³³.

Níveis pouco aumentados de ALT, entre 2 e 3 vezes o VMR, podem corresponder a alterações leves, moderadas ou intensas em termos de atividade inflamatória, com graus igualmente variáveis

de fibrose hepática. No entanto a biópsia hepática com o exame cito-histopatológico constitui o parâmetro definidor da terapêutica. O tratamento da hepatite C objetiva deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral.

A redução da atividade inflamatória costuma impedir a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, havendo também melhora na qualidade de vida dos pacientes³⁴. Atualmente, o IFN alfa, um agrupamento complexo de proteínas com atividades antivirais, antiproliferativas e imunorregulatórias, é considerado, isoladamente ou em associação com a ribavirina (nucleosídeo sintético análogo à guanidina com propriedades antirretrovirais e imunorregulatórias), a estratégia terapêutica recomendada para a maioria dos pacientes portadores de hepatite C³⁵⁻³⁷.

O tratamento com IFN alfa e ribavirina pode erradicar o vírus em 40% dos pacientes e a combinação do IFN peguilado com ribavirina, em 54% a 56% dos pacientes³⁸.

As contra-indicações ao uso do IFN podem ser absolutas ou relativas, não havendo consenso entre os autores. Estados depressivos, por exemplo, são considerados por muitos uma contra-indicação absoluta pela tendência suicida embutida nesses quadros potencializada pelo fármaco.

O DM pode ser desencadeado ou agravado pelo uso de IFN^{34,39}. Considera-se adequado não iniciar o IFN antes de se obter um bom controle clínico do diabetes, o qual deve ser monitorado durante todo o tempo de tratamento da hepatite C.

Com relação ao genótipo do VHC, o tipo 1 subtipo b, relacionado com pacientes mais idosos, com muito tempo de infecção e contaminação pós-transfusional é o mais frequente no Brasil, e de pior resposta terapêutica. Já os tipos 2 e 3, nos subtipos a ou b, costumam apresentar boa resposta terapêutica ao IFN, assim como ao IFN associado à ribavirina.

Diabetes *mellitus* tipo 2/fármacos para tratamento oral/sistema enzimático do citocromo P450 e função hepática

Os antidiabéticos orais (ADO), através de mecanismos de ação variados, interferem nos processos fisiopatológicos que levam ao DM2 (Quadro 1).

Quadro 1 – Principais mecanismos de ação dos antidiabéticos orais (ADO)^{40,43-46}.

ADO	Principais mecanismos de ação
Sulfonilureias	Aumentam a secreção de insulina pelas células β .
Metformina	Diminui a produção hepática de glicose e aumenta sua captação.
Glinidas	Aumentam a secreção de insulina pelas células β .
Acarbose	Retarda a absorção intestinal de carboidratos.
Inibidores da DPP 4	Melhoram a secreção de insulina, dependente de glicose, pelas células β e suprimem a secreção de glucagon pelas células α .
Glitazonas	Aumentam a captação de glicose no músculo esquelético e diminuem a lipólise no tecido adiposo.

Sulfonilureias, metformina, glinidas, acarbose e inibidores da dipeptidilpeptidase 4 (iDPP 4) estão disponíveis no mercado em vários títulos e apresentações. Entre as glitazonas de segunda geração a rosiglitazona foi retirada do mercado, restando apenas a pioglitazona. A normalização da glicemia permite o controle

dos sintomas agudos da doença, diminui o risco de complicações agudas e adia a instalação das complicações crônicas. A escolha de determinado ADO para uso isolado ou associado a outro fármaco de classe diferente para obter sinergismo de ação, vai depender do estado metabólico do paciente e deve preceder da análise de riscos de agressão renal e hepática, em especial. Vários fármacos ADO, como a acarbose, sulfonilureias (glicazida) e metformina, têm sido associados à lesão hepática com um risco maior de insuficiência desse órgão.

O perfil de segurança hepático transforma-se em importante sinalizador para a escolha do ADO.

O citocromo P450 reúne isoenzimas codificadas pelos genes da família CYP450, com localização principalmente hepática. É o componente fundamental na fase cinética do metabolismo hepático da maioria dos fármacos utilizados na clínica humana, os quais atuam como substratos, indutores ou inibidores desse sistema enzimático. As enzimas P450 atuam na bioativação/inativação, interferem na solubilidade, influenciam os níveis sanguíneos e facilitam a excreção desses fármacos e seus metabólitos (estudo para a caracterização genotípica e fenotípica da atividade enzimática da subfamília citocromo P450 CYP2D6 de voluntários sadios)⁴¹.

A contribuição do CYP450 no metabolismo oxidativo das sulfonilureias, glinidas e rosiglitazona é expressiva. O uso concomitante de fármacos moduladores desse sistema enzimático torna relevante o risco de interação farmacológica. A polifarmacoterapia continuada, muitas vezes exigida para pacientes portadores de DM2 de longa data, idosos e com comorbidades crônicas, e por isso vulneráveis aos efeitos adversos dos fármacos, eleva o risco de interações farmacológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Fármacos que atuam como substratos e sofrem biotransformação têm sua ação terapêutica modificada pelo uso associado de fármacos inibidores ou indutores do CYP450. A indução do CYP450 diminui os níveis sanguíneos do fármaco substrato, comprometendo sua eficácia terapêutica. Por outro lado, a inibição origina aumento rápido dos níveis sanguíneos, exacerbando seus efeitos terapêuticos e favorecendo eventual toxicidade (Quadro 2).

Quadro 2 – Fármacos classificados conforme sua participação no sistema CYP450.

Modo de Ação	Fármacos
Substrato	Betabloqueadores, estatinas, bloqueadores receptores de angiotensina II, bloqueadores de canais de Ca ⁺⁺ , benzodiazepínicos, inibidores bomba de prótons, anti-inflamatórios não hormonais, paracetamol, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, fenitoína, zolpidem, nicotina, etanol, etinil-estradiol, noretindrona, digoxina, ranitidina, nifedipina, sulfoniluréias (glimpirida), rosiglitazona, glinidas (repaglinida), i DPP4 (sitagliptina*, vildagliptina*, saxagliptina e metabólito, linagliptina)
Inibidores	Inibidores da bomba de prótons, fluoxetina, paroxetina, ticlopidina, amiodarona, venlafaxina, griseofulvina, flucanazole, nicotina, etanol, i DPP4 (linagliptina, saxagliptina e metabólito),
Indutores	Prednisona, carbamazepina, cetoconazol, fenobarbital, fenitoína, eritromicina, rifampicina e pioglitazona.

*Ação discreta⁴².

Acarbose

A acarbose é recomendada quando existe hiperglicemia pós-prandial⁴³. Nos pacientes tratados com as doses terapêuticas usuais de 150 a 300 mg/dia, raramente foram observadas alterações relevantes dos testes de função hepática (ou seja, nível de aminotransferases 3 x VMR). Nos casos avaliados, essas alterações foram reversíveis com a descontinuação do tratamento. A monitoração é recomendada durante os primeiros 6 a 12 meses de uso. A acarbose está contraindicada na insuficiência hepática e na insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 25 mL/min)⁴⁰.

Metformina

Não sofre metabolização hepática nem excreção biliar, tendo eliminação renal intata. É a opção de primeira linha em vários *guidelines* sobre o tratamento do diabetes⁴⁴⁻⁴⁶ e com a maior capacidade demonstrada de reduzir a morbidade e mortalidade nos diabéticos obesos⁴⁷.

No entanto não é recomendada para pacientes com insuficiência hepática (incluindo aqueles com AST/ALT igual ou acima de 2,5 x VMR). A função hepática comprometida limita, significativamente, a capacidade do fígado de depurar o lactato. Nessa circunstância, a metformina pode desencadear ou contribuir para o aparecimento de acidose láctica, complicação metabólica potencialmente fatal. A acidose láctica relacionada ao uso de metformina é rara (0,03 a 0,4/1000/ano) e tem sido mencionada, na maioria das vezes, em indivíduos nos quais o fármaco estaria contraindicado, tais como doença crônica do fígado com elevação de transaminases duas a três vezes os VMR, insuficiência cardíaca, respiratória ou renal (depuração < 70 mL/min ou creatinina sérica > 1,5 mg/dL). A metformina não é aconselhada aos usuários de álcool⁴⁰.

Sulfonilureias

Fármacos de metabolização hepática (cerca de 60% da dose) e excreção renal, as sulfonilureias estão recomendadas para os diabéticos com peso normal conforme as diretrizes do *International Diabetes Federation (IDF)*^{22,23}. A existência de insuficiência hepática ou renal é contraindicação, uma vez que essa classe de ADO está relacionada a raros casos de icterícia colestática e hipoglicemia⁴⁰. A glimepirida é metabolizada pelo citocromo P450 2C9 (CYP2C9). As reações adversas observadas incluem o comprometimento da função hepática (colestase, hepatite, insuficiência hepática), icterícia e elevação das aminotransferases. Atenção deve ser dada às situações de uso concomitante de indutores ou inibidores fortes do CYP2C9 devido ao risco de interação com esses fármacos.

Glinidas

As glinidas, à semelhança da acarbose, são recomendadas quando existe hiperglicemia pós-prandial. A repaglinida tem metabolização hepática, sendo 90% excretada pela bile. Deve ser evitada em pacientes com doença hepática. Seu metabolismo é alterado por fármacos que induzem o citocromo P450 3A4, como o cetoconazol, eritromicina e outros. A nateglinida não interage com fármacos que atuam através do CYP450⁴⁰.

Tiazolidinedionas ou glitazonas

São agonistas PPAR-gama (peroxisome-proliferator-activated receptors) que melhoram a sensibilidade insulínica. Induzem a transcri-

ção de genes relacionados ao metabolismo glicídico e lipídico e à expressão de proteínas inflamatórias e endoteliais associadas ao processo aterosclerótico, resultando em melhora da função endotelial. A troglitazona, representante da primeira geração, foi excluída do mercado devido à toxicidade hepática com relato de casos fatais. A rosiglitazona, tiazolidinediona de segunda geração, foi recentemente retirada da prescrição por estar relacionada a um raro aumento de risco de desenvolver ou agravar insuficiência cardíaca⁴⁸. Resta para prescrição a pioglitazona. Apesar da hepatotoxicidade comprovada da troglitazona, uma metanálise⁴⁹ realizada com 13 estudos e mais de 6.000 pacientes, mostrou um número muito pequeno de casos em que houve aumento de aminotransferases acima de três vezes o valor máximo recomendável, confirmando achados de outros pesquisadores de que a pioglitazona e rosiglitazona, em geral, não induzem a hepatotoxicidade⁵⁰. Recentemente, foi demonstrado que o uso de pioglitazona e de rosiglitazona em pacientes com EHNA resultou em melhora do padrão histológico hepático, diminuição dos níveis de ALT e de gordura hepática⁵¹. Os autores atribuem este resultado à melhora da sensibilidade insulínica. Com efeito, a pioglitazona é sugerida quando existe insulino-resistência marcante.

A pioglitazona pode alterar os níveis dos fármacos metabolizados pelo CYP450, diminuindo cerca de 30% os níveis de contraceptivos orais (etinil-estradiol e noretindrona), digoxina, ranitidina e nifedipina, dentre outras. A rosiglitazona, ao contrário, não atua induzindo metabolismo pelo CYP 450 3A4, e por isso, não interage com os fármacos descritos. Contraindicada em diabéticos com evidências clínicas de doença hepática ativa ou com elevação dos níveis de aminotransferases de duas a três vezes os VMR. A farmacocinética de ambas não é alterada pela insuficiência renal leve a moderada, não requerendo alteração da dose⁴⁰.

Inibidores da dipeptidilpeptidase 4 (i DPP4) ou gliptinas

Representam uma nova classe de ADO desenvolvida para melhorar a secreção de insulina induzida pela glicose e o controle da glicemia sem, praticamente, induzir hipoglicemia e ganho de peso. Para reduzir a glicose sanguínea inibem a enzima DPP 4, prevenindo a degradação dos hormônios incretínicos *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e *glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP) e atenuando a elevação da glicose pós-prandial^{52,53}.

No mercado brasileiro estão disponíveis a sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina, esta de lançamento recente. Outras moléculas como a alogliptina e a gemigliptina proximamente estarão disponíveis⁵⁴. A meia-vida das gliptinas é suficiente para manter a inibição do DPP 4 por um período aproximado de 24 horas, permitindo uma única administração diária, exceto a vildagliptina para a qual são recomendadas duas doses/dia.

Os i DPP 4 não são, em geral, substratos para o sistema enzimático do CYP450 e não atuam como indutores ou inibidores deste sistema com ações metabolicamente apreciáveis^{55,56}. Exceção para a saxagliptina^{57,58}, cujo metabolismo é primariamente mediado via CYP3A4/A5. Deve-se ressaltar que potentes inibidores do CYP3A4/5, tal como o cetoconazol, e indutores como a rifampicina podem alterar a farmacocinética da saxagliptina e de seu metabólito⁵².

Estudos *in vitro* indicam que a linagliptina é igualmente um substrato do CYP3A4 e um fraco inibidor competitivo da mesma enzima, demonstrando ter um baixo potencial de ativação de fármacos metabolizados por esse sistema⁵⁹.

A vildagliptina é extensivamente metabolizada por hidrólise plasmática em quatro vias sem participação apreciável do CYP450. Vários metabólitos têm sido documentados, mas todos são farmacologicamente inativos. Novamente, a saxagliptina é exceção. Seu principal metabólito é também um seletivo e reversível inibidor do DPP4 com metade da potência do fármaco principal⁶⁰. Dados da literatura permitem concluir que existe pouca evidência de que os iDPP4 estejam associados com risco hepático significativo. Deste modo, nenhum ajuste nas doses é necessário em pacientes com suave ou moderada insuficiência hepática. Para efeito de comparação, a incidência de elevação das transaminases igual ou três vezes o VMR tem ocorrido em aproximadamente 1% dos pacientes que recebem sinvastatina nas doses usuais⁶¹. Observa-se que a agressão hepática causada pelos hipolipemiantes é, principalmente, hepatocelular com aumento das aminotransferases. Geralmente, a lesão hepática é assintomática e os níveis enzimáticos retornam ao normal após a descontinuação do fármaco⁶².

A saxagliptina deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática moderada e não é recomendada nos casos de insuficiência hepática grave, considerando que casos de elevação da ALT com aumento de bilirrubina têm sido relatados recentemente com esse fármaco.

Os raros casos de elevação da AST e ALT igual ou três vezes o VMR, com ou sem elevação da bilirrubina, foram assintomáticos, não exigiram internação e regrediram sem deixar sequelas após cessar o uso do fármaco.

A vildagliptina não tem as características de fármaco hepatotóxico. O perfil de segurança hepático do fármaco foi comprovado em metanálise que reuniu mais de 11000 pacientes portadores de DM2 tratados. Os resultados revelaram que o fármaco foi associado à pequena elevação de transaminases sem significância estatística⁶³. Nos trabalhos nos quais foi constatada ALT/AST igual ou três vezes o VMR, associado à bilirrubina igual ou duas vezes o VMR, os pacientes estiveram assintomáticos, não necessitaram de internação e os níveis dos marcadores retornaram ao normal sem deixar sequelas após descontinuação da terapêutica⁶³. O pequeno risco de elevação das enzimas hepáticas observado ao uso de 100 mg/dia de vildagliptina não se traduz em risco aumentado de eventos hepáticos adversos⁶³. Apesar da constatação de que a elevação dos níveis séricos das transaminases em taxas iguais ou superiores a três vezes os VMR possa ocorrer em 0,4% dos pacientes sob uso de placebo e em apenas 0,21% e 0,34% dos pacientes tratados com vildagliptina (50 mg e 100 mg em 2 vezes ao dia, respectivamente), é recomendado não iniciar a vildagliptina se as transaminases, antes do início do tratamento, forem > 2,5 x o VMR e monitorar as taxas de transaminases a cada três meses no primeiro ano e depois, periodicamente. Interromper o fármaco caso elevações maiores que três vezes forem confirmados em um segundo exame

Os i DPP4 não estão expostos a alto risco de interação com outros fármacos que utilizam as mesmas vias metabólicas^{55,56,64,65}. Para a sitagliptina a contribuição do sistema enzimático CYP450 no seu metabolismo oxidativo é pequena. Deste modo, a interação fármaco-fármaco não é clinicamente relevante⁵².

A linagliptina tem baixo potencial para estar associada com interação fármaco-fármaco. Não altera o padrão farmacocinético do etinilestradiol e do levonorgestrel em mulheres adultas normais.

Igualmente, não interferem no padrão farmacocinético da digoxina, warfarina, glibenclamida, pioglitazona (e *vice versa*), sinvastatina e metformina (e *vice versa*) em adultos normais⁶⁶.

Idosos também não requerem reajuste de doses.

A excreção renal é a mais importante via de eliminação, exceto para a linagliptina que é excretada predominantemente pelo sistema entero-hepático, com 84,7% do fármaco eliminado nas fezes e apenas 5% eliminado na urina⁵⁹. A insuficiência renal aumenta o tempo de exposição das gliptinas. Nesses casos, as doses diárias devem ser reduzidas⁶⁷, exceção feita à linagliptina⁶⁸.

Os estágios de doença renal crônica devem ser avaliados pela taxa de filtração glomerular (Tabela 1)⁶⁹.

Tabela 1 – Estágios de doença renal crônica de acordo com os valores da taxa de filtração glomerular, conforme recomendações da *National Kidney Foundation*.

Estágios	TGF mL/min/1,73 m ²	Definição
1	≥ 90	Lesão renal com TFG normal ou aumentada
2	60 - 89	Lesão renal com redução leve do TFG
3	30 - 59	Redução moderada do TFG
4	15 - 29	Redução grave do TFG
5	< 15 ou diálise	Falência renal

TFG = taxa de filtração glomerular.

As doses diárias de sitagliptina e de saxagliptina devem ser reduzidas a 50 mg e 2,5 mg, respectivamente, para uso em pacientes com insuficiência renal moderada e grave. Para os pacientes com insuficiência renal terminal, as doses de sitagliptina devem ser reduzidas para 25 mg/dia^{64,65,70}, enquanto as doses de saxagliptina podem continuar em 2,5 mg/dia após sessão de hemodiálise^{57,58,71}. Para a vildagliptina nenhum ajuste da dose é recomendado nos casos de insuficiência renal leve. Entretanto, devido à escassa experiência acumulada, não deve ser usada em casos de insuficiência renal moderada, grave e em hemodialisados⁷¹.

A maior parte da alogliptina é eliminada através dos rins. A maior exposição do fármaco em pacientes com insuficiência renal tratados com 50 mg/dia recomenda a redução da dose⁷². O ajuste da dose de vildagliptina não é necessário em relação à idade, sexo ou massa corporal.

Com relação aos cuidados médicos requeridos para os idosos, o uso de fármacos metabolizados pelo sistema CYP450 deve seguir os critérios de risco e benefício que são pertinentes a esta faixa etária. Atenção para o uso concomitante de benzodiazepínicos, estatinas, AAS e betabloqueadores, fármacos de longo emprego nestes pacientes.

Função hepática, psoríase, corticosteroides e diabetes mellitus tipo 2

A psoríase é doença inflamatória crônica da pele e articulações, com herança poligênica não mendeliana e multifatorial, imuno-mediada, não contagiosa, com grande polimorfismo de expressão clínica. Ocorre em 2% da população e acomete, indistintamente, homens e mulheres em qualquer faixa etária com picos de incidência entre a 2ª e a 4ª décadas de vida. Estudos genéticos em famílias com muitos membros acometidos revelaram possíveis genes de suscetibilidade à doença, os chamados “psors”, localizados nos cromossomos 1p-q, 4q, 6p21 (50% dos casos), 17q, 19 p^{73,74}.

A psoríase em placas, também chamada de numular, é a forma observada em quase 90% dos pacientes. A doença se manifesta através de múltiplas lesões eritematosas, descamativas e pruriginosas, em relevo, bem delimitadas e que podem formar as clássicas placas eritematoescamosas em áreas de traumas constantes, principalmente nos cotovelos, joelhos, região sacra e couro cabeludo, podendo se estender por toda a pele.

O trauma psíquico gerando estresse e ansiedade tem sido apontado como fator desencadeante ou agravante da doença. No entanto, a relação causa-efeito não está estabelecida. Em muitos desses pacientes, a doença pode afetar a autoestima, o humor e a motivação, levando a quadros de depressão. São comuns a autotorreclusão, o sedentarismo e o alcoolismo, gerando reflexos sociais e financeiros marcantes. Cria-se um círculo vicioso em que a doença gera conflitos que podem manter ou agravar o quadro clínico. O álcool é considerado um fator de risco para a psoríase, especialmente em homens jovens e de meia-idade. A prevalência encontra-se aumentada entre aqueles usuários abusivos⁷⁵.

Nos últimos anos, a psoríase tem sido relacionada à síndrome de RI e maior risco de doença cardiovascular. Após os 50 anos de idade, aproximadamente 50% dos pacientes portadores de psoríase desenvolvem a síndrome.

A luz solar geralmente melhora a psoríase. Os quadros clínicos mais leves podem ser tratados com fototerapia e fármacos tópicos. Corticosteroides de uso tópico estão indicados por um período que, não deve exceder três meses, quando se utiliza produtos de potência anti-inflamatória baixa como a dexametasona a 0,1% a 0,2%. O uso sistêmico é formalmente contraindicado pelo risco de efeito rebote e possível desenvolvimento de formas graves da doença. Para os casos mais graves estão indicados a fototerapia e fármacos de uso sistêmico que não o corticoide. O MTX é o fármaco de escolha. No entanto, a toxicidade hepática cumulativa define contraindicação absoluta em pacientes portadores de infecção hepática ativa, cirrose e insuficiência hepática, e relativa para aqueles com história de doença hepática, AST e ALT alteradas, usuários contumazes de álcool e diabéticos. A gravidez, insuficiência renal e pulmonar são igualmente condições de impedimento absoluto ao uso do fármaco⁷⁶. O uso em longo prazo pode levar à fibrose hepática (1% a 50% dos casos) e cirrose hepática (0% a 20% dos casos). Embora a monitorização da função hepática (e renal) sejam recomendadas a intervalos regulares, as dosagens das enzimas hepáticas, bem como exames de imagens (ultrassonografia e cintilografia), não permitem identificar com segurança essas complicações, justificando a biópsia hepática⁷⁷. Esta deve ser considerada quando houver história de doença hepática ativa, enzimas hepáticas persistentemente elevadas ou abuso de álcool em pacientes para os quais o MTX seja o fármaco indicado. A opção pela continuidade ou não do MTX vai depender do grau de comprometimento hepático.

Atenção especial deve ser dada ao uso concomitante de outros fármacos⁷⁸ que possam interagir com o MTX⁷⁹ (Quadro 3).

Fármacos alternativos ao MTX, como a acitretina e ciclosporina, igualmente oferecem risco hepático. Nesses casos, outra classe de fármacos, os imunobiológicos, como p. ex. o etanercepte e o infliximabe acompanham a fototerapia. Esses fármacos, considerados de 1ª linha em casos selecionados, encontram limitação devido ao alto custo⁷⁸. Desde a descrição do potencial terapêutico da hidrocortisona há

Quadro 3 – Fármacos que interagem com o metotrexato (MTX).

Ação	Fármacos
Aumentam o nível plasmático do MTX	Salicilatos, AINH, fenilbutazona, fenitoína, fenotiazinas, sulfonamidas, dipiridamol, cloranfenicol, cefalotina, tetraciclina, penicilinas, probenecide, colchicina.
Inibem a síntese dos folatos aumentando a toxicidade hematológica do MTX	Trimetropin, sulfonamídicos, dapsona, pirimetamida, etanol.
Sinergismo na hepatotoxicidade (mesmo órgão-alvo)	Retinoides, etanol.

AINH – anti-inflamatório não hormonal.

mais de 50 anos, vários produtos da mesma linha farmacológica têm sido pesquisados, visando aumentar a ação anti-inflamatória e reduzir os efeitos colaterais indesejáveis. Este efeito se processa a partir da redução da quimiotaxia leucocitária, da permeabilidade capilar e da redução de moléculas pró-inflamatórias (citocininas, interleucinas 6 e 8, TNF alfa, protease, prostaglandinas e leucotrienos). Além da notável ação anti-inflamatória, aumentam o apetite, protegem membranas plasmáticas e de organelas contra efeitos de substâncias tóxicas, atenuam a ação citotóxica de anticorpos células T-dependente, assim como da linfocina por elas produzidas, aumentam a produção de albumina e inibem a síntese dos colágenos I e IV.

Os glicocorticoides encontram limitada indicação nos portadores de hepatopatia induzida pelo álcool. Em pacientes com DHA, os quais são geralmente imunodeprimidos, favorece o aparecimento de infecções com risco de septicemia. O seu emprego fica restrito às formas intensas de hepatite alcoólica em pacientes que não estejam apresentando hemorragia gastrointestinal ou infecções. A pancreatite aguda é uma complicação pouco comum. Vigilância deve ser exercida em pacientes com história de doenças psiquiátricas. Quadros psicótico costuma ser precipitado pelo uso desses fármacos.

Glicocorticoides estão contraindicados em pacientes com VHB, VHC e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Os diabéticos devem ser rigorosamente monitorizados em vista de sua ação hiperglicemiante⁸⁰.

DISCUSSÃO

O caso clínico em questão traz um paciente portador de DM2 diagnosticado há 10 anos, a partir do uso de glicocorticoide sistêmico para tratar quadro de afecção pruriginosa de pele, reconhecida posteriormente como psoríase numular. Soma-se quadro de hepatite C crônica ativa de diagnóstico recente. Não exibe manifestações clínicas para o diagnóstico conceitual de SRI. O DM2 de longa data marca expressão maior de deficiência insulínica sobre a RI. Exames ultrassonográficos repetidos não evidenciaram sinais de infiltração gordurosa hepática. O tratamento do DM2 foi mantido de modo irregular, ora com insulina, ora com ADO, com restrição de sacarose e atividade física moderada. Há seis anos, esse tratamento irregular foi interrompido. O paciente exibe sintomas de hiperglicemia e de neuropatia periférica acometendo os membros inferiores. A positividade do anticorpo anti-VHC, níveis elevados de AST e ALT e exame ultrassonográfico de abdômen revelando hepatomegalia, todos datados recentemente, confirmam a hepatite C crônica ativa (vírus genótipo tipo 1 subtipo a). Não foi possível precisar o modo e o

tempo de contaminação pelo VHC, recaindo a suspeita à prática de atividade sexual fortuita sem o uso de preservativo.

A literatura confirma a similaridade fisiopatogênica e a interdependência dessas várias afecções e de seus tratamentos usuais, estando o fígado no centro das atenções, considerando o risco de comprometimento funcional desse órgão.

O consumo abusivo de álcool por longo tempo representou fator de risco de DHA – hepatite ou cirrose alcoólica. A abstenção etílica nos pacientes com lesão hepática geralmente proporciona rápida melhora clínica com diminuição da hepatomegalia e dos níveis séricos das aminotransferases. Considerando que o paciente interrompeu o consumo de etanol há alguns anos, pode-se deduzir que o quadro hepático atual deva-se à hepatite C ativa. Não é provável que exista DGHNA decorrente do DM2 descompensado, uma vez que as avaliações ultrassonográficas do fígado não revelaram infiltração gordurosa.

O álcool induz aumento da carga viral, modificando a evolução da hepatite C, acelerando a fibrose e aumentando o risco de cirrose e de hepatocarcinoma.

O etanol é fator de risco para a psoríase em homens de meia-idade, além de atuar sinergicamente ao MTX aumentando a toxicidade hepática.

O VHC é uma das principais causas de doença hepática crônica. A frequente associação entre VHC e DM2 sugere que o DM2 possa representar uma manifestação clínica da infecção pelo VHC. A infecção viral crônica atuaria como fator de risco adicional para a instalação do DM2, tendo a RI como o elo de ligação. O DM2 pode ser precipitado ou agravado pelo uso de IFN requerido no tratamento da hepatite C. Por seu turno, vários ADO têm sido associados à lesão hepática.

Dados estatísticos relacionam a psoríase à SRI e, por conseguinte, ao DM2. Após os 50 anos, 50% dos psoriásicos desenvolvem SRI. O estresse e a ansiedade atuam como fatores desencadeantes ou agravantes da psoríase. Por outro lado, é bem conhecida a relação entre o estresse e a elevação dos níveis glicêmicos.

O DM2 descompensada é um fator predisponente à cirrose hepática em pacientes usando MTX. As sulfonamidas, como a glicopirida e os salicilatos aumentam a concentração livre do MTX, e, por conseguinte, sua ação terapêutica e toxicidade. O MTX, por sua ação hepatotóxica cumulativa, é formalmente contraindicado nos casos de infecção hepática ativa, cirrose e insuficiência hepática. Para os pacientes com história de hepatopatia, alteração das enzimas hepáticas, usuários de álcool e diabéticos o fármaco tem contraindicação relativa.

Pelo efeito rebote e possível desenvolvimento das formas graves da doença os glicocorticoides sistêmicos são formalmente contraindicados no tratamento da psoríase. Devem ser evitados em pacientes com DHA e na hepatite C. Os níveis glicêmicos precisam ser acompanhados de perto quando do uso eventual em diabéticos.

Além das comorbidades existentes nesse caso, somam-se as ações dos corticosteroides, do MTX e do interferon, tendo o fígado como órgão-alvo. Em decorrência desses fatos, o risco real de agravamento da agressão hepática é o sinalizador que define a conduta terapêutica a ser adotada para todas as doenças incluídas neste caso clínico.

Como tratar a hepatite C sem agravar o DM2? A interrupção do consumo de etanol desfavorece a replicação do VHC, melhorando o processo infeccioso e diminuindo os riscos de cirrose e carcinoma hepatocelular. Por outro lado, a substituição do IFN por outro esquema

terapêutico que inclua a ribavirina e outros fármacos, pode facilitar a melhora das lesões psoriásicas, facilitando o controle da glicemia.

Como tratar a psoríase sem agravar a lesão hepática? A psoríase pode ser tratada substituindo-se o MTX por imunomoduladores biológicos e retinoides como a acitretina, e terapia tópica preservando a função hepática.

Como tratar o DM2 sem agravar a lesão hepática? A insulinoterapia emerge como alternativa válida para o controle glicêmico. A opção pelos ADO elege os iDPP4, mormente aqueles produtos que não figuram como substratos do CYP 450 e que não inibem ou ativem esse sistema enzimático de modo clinicamente relevante. Portanto, o perfil de segurança hepático é um sinalizador importante para a escolha do ADO nos diabéticos em geral e nesse paciente em particular.

CONCLUSÃO

Em decorrência desses fatos, o risco real de agravamento da lesão hepática é o sinalizador que define a conduta terapêutica a ser adotada para todas as doenças envolvidas. Torna-se fundamental a disponibilidade de ADO que ofereça elevado perfil de segurança hepática. Existe pouca evidência de que os iDPP4 estejam associados ao risco de lesão hepática significativa. Este fato, comprovado em amplos estudos de metanálise, credencia o uso dos inibidores da DPP4 quando as comorbidades hepáticas representam um problema.

REFERÊNCIAS

1. Parise ER, Oliveira AC. Insulin resistance in chronic hepatitis C. *Arq Gastroenterol.* 2007;44(2):178-84.
2. Godoy-Matos AF, Valério CM. A teoria da estocagem periférica de gordura. In Godoy-Matos AF, (editor). *Endocárdio metabologia na prática clínica: Gen Grupo Editorial Nacional.* São Paulo: Editora Guanabara Koogan; 2011. p. 12.
3. Tambascia MA, Geloneze Neto B. Resistência à insulina. In Godoy-Matos AF, (editor). *Síndrome metabólica.* São Paulo: Atheneu; 2005. p. 47-53.
4. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2009;29(1):113-9.
5. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(8):854-8.
6. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndrome. *Semin Liver Dis.* 2001;21(1):17-26.
7. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology.* 2000;32(1):3-10.
8. Reid A. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2001;121(3):710-23.
9. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group. *Lancet.* 1981;1(8222):707-11.
10. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology.* 1988;95(4):1056-62.
11. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1987;82(7):650-4.
12. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990;11(1):74-80.
13. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1413-9.
14. Hay JE, Czaja AJ, Rakela J, et al. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology.* 1989;9(2):193-7.
15. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):1018-22.
16. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, et al. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn.* 1992;27(4):521-8.
17. National Institutes of Health. *Symposium on Non-alcoholic Steatohepatitis.* Bethesda: Maryland; 1998.
18. Mincis M, Mincis R. Doença hepática alcoólica. *RBM.* 2010;67:21-31.
19. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S21-9.
20. Gray H, Wreghitt T, Stratton IM, et al. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabet Med.* 1995;12(3):244-9.
21. Simo R, Hernandez C, Genesca J, et al. High prevalence of hepatitis C infection in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1996;19(9):998-1000.
22. Sangiorgio L, Attardo T, Gangemi R, et al. Increased frequency of HCV and HBV infection in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;48(2):147-51.
23. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further evidence for an association between non-insulin dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1999;30(4):1059-63.
24. Perrillo R. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1999;29(2):328-33.
25. Knobler H, Schihmanter Z, Zifroni A, et al. A. Increased risk of type 2 diabetes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(4):355-9.
26. Metha SH, Brancatti FL, Strathdee SA, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003;38(1):50-6.
27. Parolin MB, Réa R, Vargas RM, et al. Prevalence of hepatitis C infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(2):77-80.
28. Lonardo A, Carulli N, Loria P. HCV and diabetes. A two-question-based reappraisal. *Dig Liver Dis.* 2007;39(8):753-61.
29. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2009;15(13):1537-47.
30. Delgado-Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, et al. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation.* 2004;77(5):703-10.
31. Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, et al. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol.* 1997;78 (Pt 7):1527-31.
32. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):570-6.
33. Pessione F, Degos F, Marcellin P, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1998;27(6):1717-22.
34. Strauss E. Hepatitis C. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(1):69-82.
35. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1485-92.
36. McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon

- ron plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 1999;19(Suppl 1):57-65.
37. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2009;49(4):1335-74.
 38. Thomson BJ, Finch RG. Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(2):86-94.
 39. Heathcote EJ, Keeffe EB, Lee SS, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon. *Hepatology.* 1998;27(4):1136-43.
 40. Araújo LMB, Brito MMS, Cruz TRP. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000;44(6):509-18.
 41. Gamarra JGA. Teses.usp.br. Copyright © 2009-2011. Laboratório de Neurociências - LIM-27. 2012.
 42. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):169-83.
 43. Daniel P, Heleno B, Gallego R, et al. Norma terapêutica da diabetes mellitus tipo 2: metformina. Uma perspectiva crítica. *Acta Med Port.* 2011;24(2):331-8.
 44. UKPDS Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
 45. IDF Clinical Guidelines Task Force: Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
 46. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203.
 47. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2070-80.
 48. Gomes, M B. Glitazones and the metabolic syndrome: mechanism of action, pathophysiology and therapeutic indications *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):271-80.
 49. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials. Evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care.* 2002;25(5):815-21.
 50. Digman C, Klein AK, Pittas AG. Leukopenia and thrombocytopenia caused by thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2005;143(6):465-6.
 51. Schöfl C, Lübken G. Post-marketing surveillance study of the efficacy and tolerability of pioglitazone in insulin resistant patients with type 2 diabetes in general practice. *Clin Drug Investig.* 2003;23(11):725-34.
 52. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase 4 inhibitors (gliptins): focus on drug-dug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(9):573-88.
 53. Ahrén A, Schweizes A, Delajer S, et al. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptina in humans. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(9):775-83.
 54. Yang SJ, Min KW, Park JY, et al. Efficacy and safety of gemigliptin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55 (Suppl 1):S351-2.
 55. Henness S, Keam SJ. Vildagliptin. *Drugs.* 2006;66(15):1989-2004.
 56. Croxtall JD, Keam SJ. Vildagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2008;68(16):2387-409.
 57. Cole P, Serradell N, Bolos R, et al. Saxagliptin. *Drugs Future.* 2008;(33):577-86.
 58. Gallwitz B. Saxagliptin, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs.* 2008;11(12):906-17.
 59. Blech S, Ludwig-Schwellinger E, Gräfe-Mody EU, et al. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(4):667-78.
 60. Fura A, Khanna A, Vyas V, et al. Pharmacokinetics of the dipeptidylpeptidase 4 inhibitor Saxagliptin in rats, dogs, and monkeys and clinical projections. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(6):1164-71.
 61. Merck & Co Inc. Zocor tablets (Merck): (simvastatin). Whitehouse Station, NJ, Merck & Co Inc; 2008.
 62. Russo MW, Jacobson IM. How to use statins in patients with chronic liver disease. *Cleve Clin J Med.* 2004;71(1):58-62.
 63. Kothny W, Schweizer A, Dickinson S, et al. Hepatic safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(Suppl 1):S301.
 64. Lyseng-Williamson KA. Sitagliptin. *Drugs.* 2007;67(4):587-97.
 65. Zerilli T, Pyon EY. Sitagliptin phosphate: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2007;29(12):2614-34.
 66. Scott L J. Linagliptin in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2011;71(5):611624.
 67. Bergman AJ, Cote J, Yi B, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1862-4.
 68. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(10):939-46.
 69. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;15;139(2):137-47.
 70. Chan JC, Scott R, Arjona FJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(7):545-55.
 71. Chillon S, Weber J. Saxagliptin. *Drugs.* 2009;69:2105-14.
 72. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(8):648-58.
 73. Elder JT, Nair RP, Voorhees JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137(6):1447-54.
 74. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):563-7.
 75. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(2):107-10.
 76. McKenna KE, Burrows D. Pulmonary toxicity after methotrexate therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(12):24-7.
 77. Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate: a time for reconsideration? *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(3):531-4.
 78. Martins GA, Arruda L. Systemic treatment of psoriasis – Part I: Methotrexate and acitretin. *An Bras Dermatol.* 2004;79(3):263-78.
 79. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H et al. Methotrexate in psoriasis: Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1179.
 80. Consenso Brasileiro de Psoríase 2009/ Sociedade Brasileira de Dermatologia. 1ª ed. Rio de Janeiro; 2009.

Piomiosite tropical: correlação anatomoclínica. Relato de caso*

Tropical pyomyositis: an anatomoclinical correlation. Case report.

Bruno Borges Taguchi¹, José de Arimatea Francisco¹, Pompeu Tome Ribeiro de Campos², Carlos Osvaldo Teixeira³, Maria Aparecida Barone Teixeira⁴

*Recebido da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (FCM-PUC). Campinas, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A piomiosite tropical é uma infecção bacteriana, supurativa, típica de países tropicais que acomete um ou mais grupos musculares ricamente vascularizados, ocorrendo principalmente em indivíduos com comprometimento imunológico. Os objetivos deste estudo foram correlacionar os achados anatomopatológicos de um paciente submetido à necropsia com alterações encontradas na síndrome metabólica e insuficiência cardíaca por cardiomiopatia hipertrófica, e discutir os aspectos histopatológicos significativos.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 50 anos, hipertenso, diabético, cardiopata, desenvolveu mialgia em região cervical direita associada à febre, hemoptise e dispneia. A necropsia evidenciou miosite purulenta associada a cocos Gram-positivos, corroborando o diagnóstico de piomiosite tropical.

CONCLUSÃO: Assim, é importante atentar para quadros de dor e rigidez muscular, acompanhados de febre em pacientes com comorbidades que levem à imunossupressão. O diagnóstico precoce da piomiosite tropical é fundamental para a instituição do tratamento adequado e o controle das complicações.

Descritores: Cardiopatia, Necropsia, Piomiosite tropical, Síndrome metabólica.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Tropical pyomyositis is a suppurative bacterial infection, which is typical of tropical countries and affects one or more richly vascularized muscle groups, occurring mainly in immunocompromised individuals. In this article, we make an anatomoclinical correlation of a necropsied patient with alterations seen in metabolic syndrome and heart failure due to hypertrophic cardiomyopathy, showing the importance of these two entities in the predisposition of the muscle infectious process. A histopathological aspect is discussed, which has relation with tropical pyomyositis.

CASE REPORT: Male, 50 year-old, hypertensive, diabetic and cardiac patient who developed myalgia in the right cervical region associated with fever, dyspnea and hemoptysis. The autopsy showed purulent myositis, and Gram stain showed Gram-positive cocci, suggesting the diagnosis of tropical pyomyositis.

CONCLUSION: It is important to pay attention to pictures of muscular pain and stiffness, accompanied by fever in patients with comorbidities that lead to immunosuppression. Early diagnosis of tropical pyomyositis is essential for appropriate treatment and control of complications.

Keywords: Autopsy, Heart disease, Metabolic syndrome, Tropical pyomyositis.

INTRODUÇÃO

Descrita inicialmente por Scriba em 1885¹, a piomiosite tropical (PT) é uma infecção bacteriana, supurativa, que rapidamente evolui para abscessos. O principal agente etiológico, encontrado em cerca de 75% dos casos, é o *Staphylococcus aureus*². Comumente encontrada nos trópicos, mas também encontrada nos países de clima temperado a PT envolve um ou mais grupos musculares ricamente vascularizados, especialmente em pacientes que apresentam alguma condição que afete o sistema imune, como: idade avançada, desnutrição, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), processos infecciosos, neoplasias malignas, doenças autoimunes e hepáticas crônicas, diabetes *mellitus* e abuso de drogas intravenosas².

Epidemiologicamente, a doença acomete indivíduos de todas as idades, porém é mais comum na 1ª e 2ª décadas de vida, com um ligeiro predomínio no sexo masculino. Em revisão literária com 676 pacientes entre dois meses e 82 anos, a idade média foi 28,1 anos².

A PT apresenta três estágios clínicos: fase I, ou “invasiva”, caracterizada por miosite inicial, sem formação de abscessos,

1. Graduando (6º Ano) de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (FCM-PUC). Campinas, SP, Brasil.

2. Professor Assistente da Disciplina de Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (FCM-PUC). Campinas, SP, Brasil.

3. Professor Adjunto da Disciplina de Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (FCM-PUC). Campinas, SP, Brasil.

4. Professora Titular da Disciplina de Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (FCM-PUC); Grupo de Estudo em Correlação Anátomo-Clinica do Hospital e Maternidade Celso Pierro da PUC. Campinas, SP, Brasil.

Apresentado em 16 de maio de 2012.

Aceito para publicação em 17 de dezembro de 2012.

Endereço para correspondência:
Bruno Borges Taguchi
Av. Brasília, 1156 – Jardim Roseira
13060-314 Campinas, SP.
Fone: (19) 8268-1000
E-mail: bruno-puc@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

acompanhada de febre, dor e enrijecimento da musculatura; fase II, ou “supurativa”, 10 a 21 dias após o início dos sintomas, caracterizada pela formação de abscesso intramuscular, único ou múltiplo, de localização profunda. Aproximadamente 90% dos casos são diagnosticados na fase II; e fase III, ou “tardia”, manifestada por febre alta, dor acentuada e flutuação da região envolvida. Nesse último estágio, frequentemente há septicemia e evolução para óbito³⁻⁵.

O diagnóstico é feito pelo quadro clínico e exames complementares. Exames laboratoriais de rotina apresentam pequena sensibilidade na confirmação diagnóstica. Leucocitose, com desvio à esquerda, e velocidade de hemossedimentação elevada são comuns². Eosinofilia foi reportada em pacientes oriundos dos trópicos, sugerindo associação com infecção parasitária. Todavia a eosinofilia também têm sido encontrada em pacientes norte-americanos com piomiosite⁶. Níveis séricos de enzimas musculares encontram-se geralmente dentro da normalidade³. A hemocultura e a cultura do conteúdo do abscesso são positivas em 16% a 38% e 21% a 41%, respectivamente^{2,3}. O ultrassom (US) pode revelar coleção hipoeoica intramuscular. A tomografia computadorizada (TC) mostra aumento do volume muscular, com áreas de hipoaumento, já a ressonância nuclear magnética (RNM) apresenta melhor acurácia diagnóstica, sendo que em estágios iniciais consegue detectar inflamação difusa da musculatura^{3,7,8}.

O prognóstico geralmente é bom e as complicações mais encontradas são: broncopneumonia, empiema pleural e trombose venosa. A taxa de mortalidade, que pode chegar a 10%, está relacionada à sepse, cardiopatia, pneumopatia e nefropatia^{4,9}. Os objetivos deste estudo foram correlacionar os achados anatomopatológicos de um paciente submetido à necropsia com alterações encontradas na síndrome metabólica e insuficiência cardíaca por cardiomiopatia hipertrófica, e discutir os aspectos histopatológicos significativos.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 50 anos, negro, obeso, casado, hipertenso, diabético e portador de asma brônquica há 20 anos. Há seis meses, iniciou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com flutter atrial 2:1 e frequência cardíaca (FC) de 148 bpm. Também, apresentava acantose *nigricans*, glicemia de jejum de 225 mg/dL e dislipidemia. Devido à descompensação cardíaca, o paciente foi internado e desenvolveu celulite iatrogênica no antebraço direito. Recebeu alta hospitalar 10 dias após a internação. Passados 4 meses da alta hospitalar, o paciente apresentou mialgia na região cervical direita, queda do estado geral, febre, hemoptise e dispneia. Ao exame encontrava-se, descorado +, desidratado ++, dispneico ++, acianótico, com edema em membros inferiores + e febril (37,8° C). A FC era de 150 bpm e a pressão arterial (PA) de 140 x 90 mmHg. À propedêutica pulmonar, demonstrava murmúrio vesicular pouco diminuído, com estertores subcrepitantes e ronos disseminados. O leucograma mostrou leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda. Apesar da antibioticoterapia, evoluiu com insuficiência respiratória, acidose metabólica (ph: 7,29; PaCO₂: 47,7 mmHg; PaO₂:

55 mmHg; HCO₃⁻: 23,6 mmol/L) hipoxemia (saturação de oxigênio: 84,5%, mesmo com máscara de oxigênio) e óbito.

DISCUSSÃO

A necropsia evidenciou miosite purulenta caracterizada por necrose nos músculos estriados cervicais e supraclaviculares à direita e cocos Gram-positivos, agrupados aos cachos, além de congestão pulmonar e hemorragia intra-alveolar, sem vasculite, pneumonite, êmbolos e infarto. O miocárdio era hipertrófico, com perda do paralelismo das fibras associado à fibrose intersticial em várias regiões.

A mialgia e a febre eram decorrentes de miosite purulenta. Estes achados juntamente com o quadro clínico culminaram com o diagnóstico de PT em fases I-II. Apesar de raro, o comprometimento da musculatura cervical na PT já foi descrito⁵.

A propensão de o *Staphylococcus aureus* produzir abscessos após bacteremia é bem conhecida. O tecido muscular, contudo, parece ser resistente às infecções estafilocócicas uma vez que é rara a formação de abscessos musculares nos casos de septicemias ocasionadas tanto por este como por outros patógenos^{4,5,10}. Assim, a presença de um quadro de PT é mais comum em pacientes com lesão de pele, trauma ou em condições predisponentes como as já descritas. Apenas nos últimos 30 anos é que a associação de PT com diabetes *mellitus* tem sido descrita, sendo encontrada em até 15% dos casos em países de clima temperados^{4,6,11,13}. A etiologia da PT parece estar relacionada à bacteremia transitória e com o desenvolvimento de infecção em grupos musculares suscetíveis¹⁴. Estudos indicam que pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2 têm maior taxa de colonização por *Staphylococcus aureus* da pele, mucosa nasal e orofaringe que a população geral^{9,20}. Além das alterações vasculares já conhecidas (principalmente na microcirculação)^{10,12,15}, alguns aspectos da imunidade parecem estar alterados nos diabéticos: a função dos polimorfonucleares está diminuída, aderência leucocitária, quimiotaxia, fagocitose e sistemas antioxidantes envolvidos em ações bactericidas podem estar comprometidos. Apesar destes achados laboratoriais *in vitro* não estarem completamente confirmados em estudos clínicos, há também evidências do comprometimento da imunidade, principalmente celular, nos pacientes com diabetes *mellitus*^{16,17} sobretudo na vigência de altas glicemias. Apesar de não ter sido visualizada à microscopia óptica arteriopatologia diabética, pode-se atribuir a imunossupressão aos níveis glicêmicos que estiveram constantemente elevados desencadeando alterações da imunidade desse paciente.

Apesar da PT ser de evolução subaguda e em alguns casos aguda, há relatos de curso crônico⁹ sendo assim, a celulite no antebraço direito não pode ser descartada como porta de entrada do agente etiológico, mesmo tendo ocorrido a 4 meses do óbito. Acredita-se também que, neste caso, a síndrome metabólica e a ICC foram os fatores predisponentes para infecção.

Assim, é importante atentar para quadros de dor e rigidez muscular acompanhados de febre em pacientes com comorbidades que levem a imunossupressão. O diagnóstico precoce da PT é fundamental para a instituição do tratamento adequado e o controle das complicações.

REFERÊNCIAS

1. Scriba J. Beiträge zur aetiologie der myositis acuta. *Deutch Ztschir* 1885;22:497-502.
2. Bickels J, Ben-Sira L, Kessler A, et al. Primary pyomyositis. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84(12):2277-86.
3. Azevedo PS, Matsui M, Matsubara LS, et al. Piomiosite tropical apresentações atípicas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37(3):273-8.
4. Marques GC, Mauro Filho GL, Valiatti M, et al. Piomiosite tropical: estudo de 27 casos. *Rev Bras Reumatol.* 1995;35(4):193-200.
5. Marques, GC, Valiatti M, Pererra ER, et al. Piomiosite Tropical de localização cervical em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 1996;36(1):47-50.
6. Chiedozi LC. Pyomyositis. Review of 205 cases in 112 patients. *Am J Surg.* 1979;137(2):255-9.
7. Yu CW, Hsiao JK, Hsu CY et al. Bacterial pyomyositis: MRI and clinical correlation. *Magnen Reson Imaging.* 2004;22(9):1233-41.
8. Sinha S, Taly AB, Jerry JME, et al. Tropical pyomyositis: Clinical and MR imaging characteristics. *Ann Indian Acad Neurol* 2006;9(2):113-5.
9. Braz AS, Fernandes JMC, Couto RAL, et al. Piomiosite tropical: descrição de quatro casos *Rev Bras Reumatol.* 2000;40(2):81-6.
10. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, et al. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1906-12.
11. Bonafede RP, Buttler J, Kimborough R. Pyomyositis in Portland, Oregon. *Arthritis Rheum.* 1990;33:R5.
12. Feingold KR, Lee TH, Chung MY, et al. Muscle capillary basement width in patients with vacor-induced diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1986;78(1):102-7.
13. Hall RL, Callaghan JJ, Moloney E, et al. Pyomyositis in a temperate climate: presentation, diagnosis, and treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72(8):1240-4.
14. Walling DM, Kaelin WG Jr. Pyomyosites in patients with diabetes mellitus. *Rev Infec Dis.* 1992;13(5):797-802.
15. Patel SR, Oleginski TP, Perruquet JL, et al. Pyomyositis: clinical features and predisposing conditions. *J Rheumatol.* 1997;24(9):1734-8.
16. Tanaka Y. Immunosuppressive mechanisms in diabetes mellitus. *Nippon Rinsho.* 2008;66(12):2233-7.
17. Hopps E, Camera A, Caimi G. Polimorphonuclear leukocytes and diabetes mellitus. *Minerva Med.* 2008;99(2):197-202.

Rara associação entre linfoma não-Hodgkin e encefalopatia de Hashimoto. Relato de caso*

Rare association between non-Hodgkin's lymphoma and Hashimoto's encephalopathy. Case report

João Gaspar Corrêa Meyer Neto¹, Pedro Carvalho¹, Guilherme Penna², Luiz Fernando Cezar³

*Recebido do Hospital Samaritano. Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de doença incomum do sistema nervoso central, a encefalopatia de Hashimoto (EH), presente em um paciente portador de linfoma não-Hodgkin, condição sabidamente associada com manifestações raras no sistema nervoso, fato que permitiu uma análise muito ampla de diversos quadros neurológicos.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 77 anos, portador de linfoma não-Hodgkin sob tratamento oncológico, que desenvolveu doença neurológica com as características clássicas de EH.

CONCLUSÃO: O paciente em questão desenvolveu encefalopatia florida com múltiplas manifestações neurológicas, e com investigação semiótica armada extensa, o que permitiu a exclusão de diversas entidades com sinais e sintomas semelhantes. O tratamento com corticosteroide e plasmaférese resultou em brilhante remissão do seu quadro, ratificando o diagnóstico de EH.

Descritores: Encefalopatia de Hashimoto, Linfoma não-Hodgkin, Tireoidite de Hashimoto.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The main objective of this study was to present a case about an uncommon pathology of the central nervous system, Hashimoto's encephalopathy (HE), found in a non-Hodgkin lymphoma patient, a condition widely known as being associated with rare manifestations in the central nervous system, a fact which allowed a broad analysis of many neurological manifestations.

CASE REPORT: Male, 77 year-old patient with non-Hodgkin lymphoma undergoing oncologic treatment, who developed a neurological disease with classic characteristics of HE.

CONCLUSION: This patient, suffering from Hashimoto thyroiditis and non-Hodgkin lymphoma, developed a very distinctive encephalopathy with multiple neurological manifestations, and a very broad investigation made it possible to rule out various medical conditions with similar symptoms and signs. The treatment using corticosteroids and plasmapheresis resulted in excellent remission of his clinical picture, confirming the diagnosis of HE.

Keywords: Hashimoto's encephalopathy, Hashimoto's thyroiditis, Systemic non-Hodgkin lymphoma.

INTRODUÇÃO

A encefalopatia de Hashimoto (EH) é uma síndrome muito rara associada com a presença de tireoidite de Hashimoto (TH). Foi inicialmente descrita em 1966 e ainda não tem fisiopatologia completamente elucidada. Caracteriza-se por quadro de evolução subaguda, às vezes com flutuação do quadro clínico, manifestada por confusão mental, alteração do nível da consciência, afasia transitória, ataxia e distúrbio da marcha, abalos mioclônicos e crises convulsivas. Distúrbios do sono, cefaleia, déficits sensitivos e motores com lateralização e mesmo quadros de psicose e de paranoia podem ser observados. O curso da doença pode ser autolimitado, recidivante-remitente, ou progressivo. Há, portanto, uma disfunção cognitiva. Porém, diferentemente daquela associada com hipo e hipertireoidismo, que representam um efeito direto da disfunção da tireoide sobre o sistema nervoso central (SNC), parece haver nela uma alteração neurológica por mediação imune. A presença de autoanticorpos anti-tireoidianos constitui um aspecto relevante para o diagnóstico e são consistentes com um processo autoimune em atividade. Atualmente, o termo definidor mais exato para esta condição

1. Internista do Hospital Federal de Ipanema. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Especialista em Clínica Médica pela SBCM. Mestrado em Clínica Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Médico do CTI da Casa de Saúde São Jose, RJ, Brasil.

4. Professor Substituto de Semiologia Médica e Propedêutica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Apresentado em 03 de maio de 2012.

Aceito para publicação em 18 de fevereiro de 2013.

Endereço para correspondência:

Dr. João Gaspar Corrêa Meyer Neto

Rua Bambina 56 sala 203 - Botafogo

22251-050 Rio de Janeiro, RJ.

E-mail: jgcmn@veloxmail.com.brjgcmn@veloxmail.com.br

é o de encefalopatia responsiva a corticosteroide associada com tireoidite autoimune. Os poucos casos da literatura em que a biópsia cerebral ou meníngea ou autópsia foram realizados, têm demonstrado desde achados normais, até infiltração linfocítica ao redor das pequenas artérias e vênulas, palidez desigual da mielina, gliose leve e ativação microglial.

O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de EH, presente em paciente portador de linfoma não-Hodgkin (LNH), condição sabidamente associada com manifestações raras no sistema nervoso, fato que permitiu uma análise muito ampla de diversos quadros neurológicos.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 77 anos, portador de LNH, do tipo célula B de baixo grau, internado com quadro de ulcerações orais dolorosas e recorrentes nos últimos meses, leucopenia com granulocitopenia pouco responsiva ao uso da filgastrim, hipotensão arterial postural, e quadro neurológico do tipo encefalopático, caracterizado por sonolência, redução da atenção, obnubilação e confusão mental. Em nenhum momento obteve-se confirmação de quadro séptico mediante exames laboratoriais e de imagem. O tratamento oncológico tinha sido realizado com fosfato de fludarabina e rituximabe e já fora suspenso há mais de dois meses. Pouco tempo antes, uma tomografia computadorizada (TC) do abdômen revelou conglomerado ganglionar na raiz do mesentério de aspecto evolutivo estável. A seguir o paciente desenvolveu síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético, corrigida com restrição hídrica e infusão venosa de salina hipertônica. Nesta fase detectou-se laboratorialmente a presença de discreto hipotireoidismo acompanhado de concentrações séricas elevadas de autoanticorpos antitireoidianos, do tipo antitireoglobulina, confirmando a existência de TH. Evolutivamente o quadro neurológico exibido pelo paciente foi se deteriorando, com o aparecimento de outras manifestações, dentre as quais rigidez nuczal, tremor em adejo, abalos mioclônicos, disartria e sinal de Babinski esquerdo flutuante. Extensa investigação neurológica foi realizada, incluindo duas raquicenteses para estudo do líquido, TC e ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio, cintilografia cerebral com SPECT, todos esses exames normais. Nesta fase o eletroencefalograma revelava alterações compatíveis com sofrimento cortical difuso, observáveis em casos tanto de origem metabólica quanto de etiologia inflamatória. Houve também nesta internação, episódio simulando isquemia cerebral transitória, perdurando por uma hora e caracterizada por hemiparesia esquerda e presença de sinal de Babinski homolateral. O paciente foi tratado com corticoterapia (prednisona 1 mg/kg/dia) e cinco sessões de plasmáfereze, tendo recebido alta hospitalar duas semanas após a admissão, com regressão completa do seu quadro neurológico.

Uma segunda internação seguiu-se à primeira algumas semanas após a alta, nesta situação o paciente manifestou quadro de insuficiência respiratória aguda fulminante, sendo submetido à biópsia pulmonar a céu aberto e que revelou pneumonia extensa por *Pneumocystis carinii*. A profunda imunossupressão desta fase foi atribuída ao tratamento com corticosteroide e plasmáfereze utilizado no manuseio da EH, em paciente previamente já tra-

tado com fármacos imunossupressores, tendo sido excluída por exames sorológicos a coexistência de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, fato tão frequentemente observado nesse tipo de pneumonia.

DISCUSSÃO

As doenças autoimunes são causadas por falha do sistema imune em reconhecer autoantígenos e assim reagir contra eles. Em 1900, Erlich descreveu a ruptura da autotolerância associada com doenças autoimunes como "horror autotoxicus"¹, significando o medo de autoenvenenamento.

As evidências que favorecem uma etiologia autoimune na EH são: exames histopatológicos em poucos pacientes, com identificação de infiltrados linfocíticos em torno de pequenas arteríolas e vênulas, boa resposta terapêutica ao uso de corticosteroides e imunossuppressores, prevalência no sexo feminino, como é fato na maioria das doenças autoimunes, títulos elevados com frequência dos autoanticorpos antitireoidianos, consistentes com um processo autoimune em atividade e perfil de HLA superponível com outras doenças autoimunes (haplotipos HLA B8 DRw3). A EH pode representar uma vasculite resultante ou de inflamação endotelial ou por deposição de complexos imunes. Achados de déficits perfusionais em TC por emissão de fóton único (SPECT), sugerem envolvimento vascular. A possibilidade de lesão neuronal direta mediada por anticorpo não pode ser descartada, pois pelo menos em um paciente, uma análise imuno-histoquímica detectou anticorpo antineuronal que reagi com o córtex cerebral humano².

Os níveis de anticorpos antitireoidianos na EH são variáveis, e não é diretamente proporcional à gravidade dos déficits e manifestações clínicas encontradas. Podem ser encontrados títulos aumentados de anticorpos antitireoperoxidase (antimicrosossomiais) ou de anticorpos antitireoglobulinas. O que parece ser importante é a presença dos anticorpos no soro, mesmo se minimamente elevados; um efeito tóxico sobre o SNC do hormônio liberador da tireotropina (TSH) tem sido proposto, pois, excepcionalmente, alguns pacientes parecem melhorar do quadro neurológico com suplementação tireoidiana, a despeito de serem eutireoideos³.

Apesar de muitas descrições do quadro relatar nível elevado de proteína no fluido cerebrospinal, é importante saber que nível normal de proteína no líquido, ausência de pleocitose linfocítica, taxa normal de síntese intratecal de IgG e ausência de bandas oligoclonais não excluem o diagnóstico. Anticorpos antitireoidianos podem ou não serem encontrados no líquido.

Pacientes com um diagnóstico estabelecido de LNH podem apresentar sintomas sugestivos de envolvimento do SNC. Menos usualmente, certos pacientes podem ter o diagnóstico de linfoma no curso de investigação de sinais e sintomas referenciados ao SNC e periférico. Numa revisão clássica de Yoshida e col.⁴, envolvendo 351 casos de LNH, o envolvimento do SNC foi detectado em 17 pacientes (4.8%) antes que um linfoma sistêmico fosse diagnosticado. Nessas mesmas séries, linfoma no SNC foi encontrado em 58 dos 351 casos (16,5%), subdivididos em 49 pacientes com LNH sistêmico com envolvimento do SNC e nove pacientes com linfoma primário do SNC. Pelo fato de que o paciente em questão era portador de neoplasia maligna linfoproliferativa, seria tentador estabelecer um elo entre síndrome paraneoplási-

ca neurológica e as suas manifestações neurológicas descritas. O termo “síndromes neurológicas paraneoplásicas” engloba um número de doenças incomuns associadas com neoplasias malignas sistêmicas, desde que essas últimas não invadam, comprimam ou metastatizem para o sistema nervoso, portanto são considerados efeitos remotos de um câncer e não causados obviamente por metástases ou por quaisquer das complicações do mesmo tais como coagulopatia, acidente vascular encefálico, distúrbios metabólicos e nutricionais, infecções ou efeitos colaterais do tratamento oncológico⁵. Os principais tipos clínico-patológicos incluem: 1) encefalomielite, 2) degeneração cerebelar cortical, 3) neuropatia periférica, 4) *opsoclonus-mioclonus*, 5) retinopatia e 6) síndrome miastênica de Eaton-Lambert.

Entretanto, as alterações paraneoplásicas neurológicas conhecidas e associadas especificamente com LNH⁶, a maioria delas muito incomuns ou raras, pode ser classificada:

1. Disfunção autonômica⁷;
2. Doença do neurônio motor⁸;
3. Neuropatia motora⁹;
4. Neuropatia sensitiva;
5. Polineuropatia sensorimotora¹⁰;
6. Degeneração cerebelar paraneoplásica⁶;
7. Síndrome miastênica de Eaton-Lambert¹¹;
8. Camptocormia¹²;
9. Síndrome de opsoclonia-mioclonia¹³.

As síndromes paraneoplásicas neurológicas são causadas por anticorpos contra antígenos tumorais que partilham similaridades com antígenos expressos pelo SNC e periférico. Esses anticorpos podem ser pesquisados no sangue e no líquido, e podem ser selecionados baseados em características clínicas, apesar da sua baixa sensibilidade (0,9% a 25% dependendo do estudo)^{14,15}.

O paciente em questão não possuía, à exceção de hipotensão arterial postural importante, que necessitou do uso de fludrocortisona e de midodrina para o seu controle, paraneoplasia neurológica vinculada à neoplasia hematológica, pois apresentava sinais clínicos de encefalopatia difusa cortical e distúrbio cognitivo, e não sinais e sintomas neurológicos pertinentes às entidades descritas. Autoimunidade e disfunção imune podem se associar às doenças linfoproliferativas, os linfomas do tipo não-Hodgkin podendo representar uma complicação tardia do LES e da síndrome de Sjögren. Por outro lado, alguns pacientes com linfoma podem desenvolver evolutivamente anormalidades autoimunes, como a anemia hemolítica autoimune associada com linfadenopatia angioimunoblástica, a púrpura trombocitopênica autoimune e a dermatomiosite. Em séries da universidade de Stanford citadas por Jones¹⁶, quase 2% dos pacientes com LNH vieram a apresentar anemia hemolítica, Coombs positivo ou síndrome de púrpura trombocitopênica idiopática em algum momento do curso evolutivo das suas doenças. Entretanto, a associação de LNH sistêmico com TH, com ou sem EH, não foi encontrada na literatura, apesar do substrato de forte autoimunidade conhecido nesta endocrinopatia. A epidemiologia da EH mostra frequência maior no sexo feminino, como é verdadeira na maioria das doenças autoimunes, aparente predominância do haplotipo HLA B8 DRw3¹⁷, perfil este também comum a outras doenças autoimunes, e prevalência estimada de 2.1 por 100000¹⁸; os níveis de

anticorpos podem ou não diminuir com o tratamento, e, dado a prevalência de 2% a 20% dos autoanticorpos antitireoidianos na população saudável geral, eles não podem ser considerados um achado específico para a EH. Anticorpos antialfa-enolase, uma enzima expressa nas células endoteliais, e, portanto, potencial mediadora de vasculite, tem sido identificado no soro de pacientes com EH, e não em pacientes portadores apenas de TH, doenças neurológicas que cursam com encefalopatia, doenças neurológicas autoimunes, ou em controles saudáveis, mais uma vez apontando para o envolvimento de um mecanismo autoimune nesta entidade¹⁹.

A relação entre TH e EH também não é clara. Alguns autores a considera inteiramente espúria, títulos séricos elevados de anticorpos antitireoidianos correlacionam-se bem com a tireoidite do ponto de vista patológico. O desenvolvimento de TH clínico pode ocorrer até três anos após a eclosão da EH. Há autores que sustentam que a relação entre TH e EH é apenas aquela vista entre doenças autoimunes em geral. Deve ser lembrado que a TH é associada com certas doenças autoimunes sistêmicas, tais como a miastenia gravis, o LES e o diabetes *mellitus* tipo 1, bem como ser fato conhecido que os sintomas da EH não guardam correlação direta com os sintomas de tireoidite. Esses achados têm conduzido alguns autores a proporem a designação de encefalopatia responsiva a esteroide, associada com a TH, como a mais apropriada para designação desta doença²⁰. O estado funcional tireoidiano observado na EH varia desde o hipotireoidismo subclínico (23% a 35% dos pacientes) e o hipotireoidismo declarado (17% a 20% dos pacientes)²¹, ao hipertireoidismo (7% dos casos) e ao estado eutireoideo.

De qualquer maneira, o paciente em questão apresentava quadro de encefalopatia associada com a presença de autoanticorpos antitireoidianos e excelente resposta inicial ao uso de esteroides. Resumidamente existem duas formas de apresentação clínica, a forma vasculítica, caracterizada pela presença de episódios semelhantes a acidentes cerebrovasculares, atividades convulsivas, às vezes com estado epilético presente, e declínio cognitivo leve, e a forma difusa, expressa por sintomas de depressão, psicose, mioclonia, tremores, delusão, flutuações do nível de consciência e quadro demencial. São manifestações neurológicas observadas nos dois grupos, hiperreflexia difusa e disfunção do trato piramidal, presentes em 85% dos pacientes, e psicose, particularmente alucinações visuais e delusões paranoides, reportadas em 25% a 36% dos pacientes. Pode haver superposição dos aspectos clínicos dessas duas formas de apresentação, como foi o presente caso. Há casos também em que a EH pode mostrar demência rapidamente progressiva, ataxia, mioclonia e alterações eletroencefalográficas com recorrência periódica de complexos trifásicos no eletroencefalograma semelhantes ao da doença de Creutzfeldt-Jakob, e até mesmo presença da proteína 14-3-3 no líquido²², sendo, portanto capital na confirmação diagnóstica da primeira entidade, a sua geralmente excelente resposta a imunossupressores e a detecção laboratorial da presença de anticorpos antitireoidianos.

Infecção e cirurgia podem ser fatores provocadores ou gatilhos, para a eclosão da EH, fato também observado em encefalomielite aguda disseminada (ADEM)¹⁷, condição inflamatória, desmielinizante, e presumivelmente autoimune do SNC, com comportamento clínico monofásico e, geralmente, não associado com outras doenças autoimunes. Alguns pacientes com EH exibem

aspectos tanto similares das alterações da RNM, como das alterações patológicas observadas nos casos de ADEM. O pensamento mais aceito é o de que esses casos representem realmente encefalomielite aguda disseminada associada com elevações incidentais de autoanticorpos antitireoidianos.

A exclusão rigorosa de doenças desmielinizantes, vasculares e infecciosas do SNC mediante uma semiologia armada extensa, e também de diversas condições encefalopáticas tóxico-metabólicas, permitiram o diagnóstico de EH neste paciente que era prévio portador de LNH.

REFERÊNCIAS

1. Silverstein AM. Paul Erlich's passion: the origins of his receptor immunology. *Cell Immunol.* 1999;194(2):213-21.
2. Olde T, Tokuda T, Yazaki M, et al. Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci.* 2004;217(1):7-12.
3. Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol.* 1999;41(2):79-84.
4. Yoshida S, Morii K, Watanabe M, et al. Characteristic features of malignant lymphoma with central nervous system involvement. *Surg Neurol.* 2000;53(2):163-7.
5. Scaravilli F, An SF, Groves M, et al. The neuropathology of paraneoplastic syndromes. *Brain Pathol.* 1999;9(2):251-60.
6. Symonds RP, Hogg RB, Bone I. Paraneoplastic neurological syndromes associated with lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 1994;15(5-6):487-90.
7. Turner ML, Boland OM, Parker AC, et al. Subclinical autonomic dysfunction in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1993;84(4):623-6.
8. Gordon PH, Rowland LP, Younger DS, et al. Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease: an update. *Neurology.* 1997;48(6):1671-8.
9. Posner JB. Primary and secondary tumors of the central nervous system: paraneoplastic syndromes. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. (editors). *Neurology in clinical practice*, 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000. p. 1299-307.
10. Ince PG, Shaw PJ, Fawcett PR, et al. Demyelinating neuropathy due to primary IgM kappa B cell lymphoma of peripheral nerve. *Neurology.* 1987;37(7):1231-5.
11. Argov Z, Shapira Y, Averburch-Heller L, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in association with lymphoproliferative disorders. *Muscle Nerve.* 1995;18(7):715-19.
12. Zwecker M, Iancu I, Zeilig G, et al. Camptocormia: a case of possible paraneoplastic etiology. *Clin Rehabil.* 1998;12(2):157-60.
13. Ducrocq X, Petit J, Taillandier L, et al. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome revealing T-cell lymphoma. *Press Med.* 1999;28(7):330-3.
14. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):327-40.
15. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(1):22.
16. Jones SE. Autoimmune disorders and malignant lymphoma. *Cancer.* 1973; 31(5):1092-8.
17. Chaudhuri A, Behan PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem.* 2003;10(19):1945-53.
18. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci.* 2004;217(2):165-8.
19. Ochi H, Horiuchi I, Araki N, et al. Proteomic analysis of human brain identifies alpha-enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett.* 2002; 528(1-3):197-202.
20. Cantón A, de Fàbregas O, Tintoré M, et al. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci.* 2000;176(1):65-9.
21. Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol.* 2006;253(8):975-84.
22. Hernández Echebarria, LE, Saiz, A, Graus, F, et al. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology.* 2000;54(7):1539-40.

Paracoccidioidomicose subaguda abdominal em paciente adulto imunocompetente. Relato de caso*

Abdominal subacute paracoccidioidomycosis in an immunocompetent adult patient. Case report

Cristiane Marcos Soares Dias Ferreira¹, Nice Guimarães de Oliveira Souza², Flaviane Maria Tostes², Bruna Damásio Moutinho³, Natália Nolasco Segheto⁴

*Recebido do Hospital Regional João Penido, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG). Juiz de Fora, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A paracoccidioidomicose é uma doença fúngica, granulomatosa crônica, que acomete principalmente os pulmões, o sistema linfático e a pele. Pode ser dividida nas formas aguda e subaguda, que ocorre principalmente em crianças e acomete preferencialmente pele e sistema linfático e, crônica que ocorre principalmente em adultos, particularmente no pulmão. O objetivo deste estudo foi apresentar a manifestação da paracoccidioidomicose subaguda em adulto jovem imunocompetente.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 29 anos, internada para investigação de dor abdominal, sendo diagnosticada paracoccidioidomicose subaguda. Apresentou colestase intra-hepática, devido à linfadenomegalia intra-abdominal. Evoluiu sem complicações após tratamento instituído.

CONCLUSÃO: O caso relatado reflete uma manifestação incomum, em adulto jovem, residente em zona urbana, das formas aguda e subaguda de paracoccidioidomicose, com acometimento linfonodal profundo intra-abdominal causando colestase intra-hepática, icterícia e anemia.

Descritores: Paracoccidioidomicose, Paracoccidioides.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Paracoccidioidomycosis is a chronic, fungal, granulomatous disease, which mainly affects the lungs, lymphatic system and skin. It can be divided into acute and subacute, occurring primarily in children and affecting mainly the skin and lymphatic system, and chronic, occurring primarily in adults and affecting mainly the lungs. This report describes the manifestation of subacute paracoccidioidomycosis in an immunocompetent young adult.

CASE REPORT: Female patient, 29 year-old, immunocompetent, hospitalized with abdominal pain, was diagnosed with subacute paracoccidioidomycosis. She showed intrahepatic cholestasis due to intra-abdominal lymphadenopathy. She presented uneventful recovery after treatment.

CONCLUSION: This case reflects an unusual manifestation in young adults living in urban areas of the subacute/acute paracoccidioidomycosis, with deep intra-abdominal lymphadenopathy causing intrahepatic cholestasis, jaundice and anemia. There was improvement after treatment.

Keywords: Paracoccidioidomycosis, Paracoccidioides.

INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) ou doença de Lutz-Almeida-Splendore, foi descrita em 1909 por Adolfo Lutz^{1,2}.

A PCM é uma micose sistêmica, de caráter granulomatoso e progressão insidiosa. É causada pelo fungo termodimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, saprófita de plantas e do solo. Seus conídios podem ser inalados pelo trato respiratório superior, e sua forma leveduriforme, parasitária, pode acometer qualquer área orgânica como pulmões, linfonodos, suprarrenais, ossos, sistema nervoso central e tubo digestivo, sendo os pulmões e as vias aéreas superiores os locais mais comumente afetados¹⁻³.

O acometimento ocorre, principalmente, no sexo masculino (90%) e a faixa etária mais afetada situa-se entre 30 e 50 anos e está relacionado à área rural^{3,4}.

É uma das micoses mais importantes da América Latina, sendo mais prevalente no Brasil, Colômbia, Venezuela e Argentina. No Brasil, a maior parte dos casos tem ocorrido nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste e apresenta distribuição heterogênea, havendo áreas de baixas e altas endemicidades. A doença é um im-

1. Médica Infectologista do Hospital Regional João Penido, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG). Juiz de Fora, MG, Brasil.

2. Médica Residente do serviço de Clínica Médica do Hospital Regional João Penido, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG). Juiz de Fora, MG, Brasil.

3. Acadêmica do Estágio de Aplicação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, MG, Brasil.

4. Acadêmica do Estágio de Aplicação da Faculdade de Medicina da Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC). Juiz de Fora, MG, Brasil.

Apresentado em 04 de julho de 2012.

Aceito para publicação em 24 de abril de 2013.

Endereço para correspondência:

Natália Nolasco Segheto

Rua Sargento Cunha, 540/205 – Bandeirantes

36047-010 Juiz de Fora, MG.

Fone: (32) 9903-1022

E-mail: nataliasegh@hotmail.com

portante problema de saúde pública, uma vez que apresenta alto potencial incapacitante e provocar mortes¹⁻³.

As formas clínicas podem ser classificadas, de modo geral, em aguda e subaguda (juvenil) e crônica. A primeira é responsável por 3% a 5% dos casos da doença e predomina em crianças e adolescentes, sendo menos comum em adultos jovens até 35 anos. Já a forma crônica, responde por mais de 90% dos pacientes e é mais comum em adultos³.

A forma juvenil acomete igualmente os sexos feminino e masculino, apresenta evolução mais rápida e as principais manifestações desta forma de micose, em ordem de frequência são, linfadenomegalias superficiais e profundas, podendo ter conteúdo necrótico com potencial supurativo, manifestações digestivas, hepatoesplenomegalia, envolvimento osteoarticular, lesões cutâneas, além de febre, emagrecimento e anemia. Sendo assim o exame clínico e físico do paciente com a forma aguda deve ser dirigido à pesquisa do envolvimento de múltiplas cadeias de linfonodos e suas possíveis complicações como icterícia obstrutiva por compressão de colédoco, ascite, suboclusão ou oclusão intestinal (eventualmente também secundária a lesões de mucosa), diarreia com síndrome de má absorção e síndrome de compressão de veia cava⁴.

O objetivo deste estudo foi apresentar um caso da forma aguda/subaguda de PCM em adulto jovem que cursou com linfadenomegalia intra-abdominal e periaórtica evoluindo com colestase intra-hepática, icterícia e anemia.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 29 anos, negra, solteira, artista plástica, natural de Porciúncula, RJ; residente na zona urbana de Juiz de Fora, MG, há 15 anos. A paciente procurou atendimento no Hospital Regional João Penido (FHEMIG), devido a dor intensa no andar superior do abdômen, iniciada há 10 dias, sem fator desencadeante. Relata constipação intestinal há 7 dias e perda ponderal de 10 kg desde o início dos sintomas. Nega febre. Ao exame físico encontrava-se em bom estado geral, corada, hidratada, acianótica, anictérica, eupnéica e afebril. Aparelho cardiovascular e campos pleuropulmonares sem alterações. Abdômen com ruídos hidroaéreos presentes, flácido, pouco distendido, doloroso à palpação superficial e profunda no epigástrico e hipocôndrio direito, sem sinais de peritonite. Exames laboratoriais evidenciaram leucocitose global de 15000/mm³, sem desvio. A ultrassonografia (US) de abdômen total evidenciou imagem heterogênea, irregular, fixa, limitada em topografia em cabeça de pâncreas medindo aproximadamente 8,5 x 5,9 cm, ausência de linfonodos livres na cavidade abdominal. Realizou tomografia computadorizada (TC) de abdômen contrastado, que evidenciou vários linfonodos aumentados em cabeça de pâncreas, periaórticos e retroperitoneais. Durante todo período de internação, a paciente apresentava períodos de remissão e agudização da dor abdominal. Submetida à endoscopia digestiva alta que mostrou gastrite enantematosa antral e compressão extrínseca do bulbo duodenal impedindo a progressão do aparelho. Parecendo haver compressão no sentido anteroposterior. E à colangiopressonância foi evidenciada linfonodomegalia peripancreática e hilar com necrose central. As hipóteses diagnósticas do serviço de infectologia foram tuberculose disseminada,

paracoccidiodomicose juvenil, histioplasma, linfoma ou outras doenças proliferativas. Foram solicitados novos exames laboratoriais, sorologias e biópsia dos linfonodos profundos. Aos resultados, vírus da imunodeficiência humana negativo, histioplasma *capsulatum* sorologia negativa e imunodifusão dupla radial 1:4 (blastomicose sul americana). Foi realizada, videolaparoscopia diagnóstica, com exérese de linfonodos mesentérico e peripancreático, cujo resultado foi PCM. Iniciou-se a terapia com sulfametoxazol-trimetoprim 400 + 80 mg (SMZ + TMP). Três dias após o início do tratamento a paciente, evoluiu com intensa dor no andar superior do abdômen, principalmente no hipocôndrio direito, náuseas, vômitos, hiporexia. Ao exame estava hipocorada (++)/4+, icterícia (++)/4+, hidratada, eupnéica, afebril, sem linfonadenomegalias. Aparelho cardiovascular e pleuropulmonar sem alterações. Abdômen distendido, ruídos hidroaéreos presentes, doloroso à palpação superficial e profunda principalmente em hipocôndrio direito. Foi solicitada nova avaliação laboratorial cujo hemograma apresentava-se com hemácias 3.72 milhões/mm³, hemoglobina 9,4 g/dL, hematócrito 28,3%, leucócitos globais 13.500/mm³, segmentados 77%, FA 1728, GGT 1019 U/L, TGO 79 U/L, TGP 95 U/L, BT 4,6 mg/dL, BD 3,5 mg/dL, BI 1,1 mg/dL. Proteína total 7,8 g/dL, albumina 3,7 g/dL, globulina 5,1 g/dL. Radiografia de tórax, sem alterações. US de abdômen total evidenciou vesícula biliar de paredes espessadas e hiperecogênicas sobredistendidas além de esplenomegalia, evidenciando colestase intra-hepática causada por linfoadomegalias intra-abdominais formando massa de 7,21 cm, com área anecóica de 3,13 cm comprimindo o hilo hepático. Foi aumentada dose do SMZ + TMP. Após 12 dias da administração dos fármacos, a paciente apresentou melhora clínica e laboratorial com diminuição de bilirrubinas, transaminases, PCR e leucocitose. Após dois dias de remissão dos sintomas, recebeu alta hospitalar e foi referenciada para acompanhamento ambulatorial, mantendo antibiótico sulfamídico.

DISCUSSÃO

A PCM é uma doença de relevância epidemiológica na América Latina; porém, por não ser uma doença de notificação compulsória, não há dados precisos sobre sua incidência no Brasil. Devido à urbanização e a fatores ambientais a distribuição da doença tem-se alterado, evidenciando aumento da incidência nas regiões Centro-Oeste e Norte^{2,4,5}.

A forma aguda/subaguda (tipo juvenil) da micose é responsável por 3% a 10% dos casos da doença, predominando em crianças e adolescentes, mas podendo eventualmente acometer pacientes com até 35 anos de idade⁴. Essa forma caracteriza-se por apresentar evolução mais rápida que a forma crônica e o paciente geralmente procura atendimento médico em 4 a 12 semanas com envolvimento importante do estado geral, febre alta, perda de peso acentuada e comprometimento disseminado de órgãos do sistema linforreticular, com presença de adenomegalia e hepatoesplenomegalia, podendo também ocorrer manifestações digestivas, osteoarticulares e cutâneas^{4,6}. A hipertrofia de linfonodos mesentéricos pode levar a quadros de obstrução intestinal ou mesmo compressão do colédoco com prejuízo do fluxo biliar. Também pode contribuir para quadros de má ab-

sorção intestinal, piorando o estado nutricional e diminuindo absorção de fármacos administrados por via oral. Nesta forma da doença lesões mucosas estão raramente presentes e o achado de lesões pulmonares é bastante raro, podendo estar presente adenomegalias peri-hilares⁴.

No presente caso, a paciente apresentava achados compatíveis com a forma descrita e apesar de não ser uma apresentação muito comum em adultos, um estudo⁶ realizado no Mato Grosso do Sul também relatou casos da forma aguda/subaguda em adultos na 3ª década de vida. Neste estudo, as manifestações mais encontradas foram linfadenomegalias (95,4%), hepatomegalia (40%) e esplenomegalia (23,1%).

O padrão-ouro para o diagnóstico de PCM é o encontro de elementos fúngicos sugestivos de *Paracoccidioides brasiliensis* em exame a fresco de escarro ou outro espécime clínico (raspado de lesão, aspirado de linfonodos) ou fragmento de biópsia de órgãos supostamente acometidos^{3,4}.

De acordo com Shikanai-Yasuda e col.⁴, SMZ + TMP é a alternativa mais utilizada na terapêutica ambulatorial dos pacientes com PCM, já nas formas graves que necessitam de internação deve-se utilizar anfotericina B ou SMZ + TMP por via venosa. Normalmente o tratamento é de longa duração com o objetivo de controlar os sintomas clínicos e evitar recaídas. O tratamento e acompanhamento do paciente devem ser mantidos até obtenção dos critérios de cura com base nos parâmetros clínicos, radiológicos e sorológicos.

Apesar de a forma aguda/subaguda de PCM em mulheres na 3ª década de vida ser uma apresentação não usual, o médico deve estar preparado para reconhecer, tratar e acompanhar o paciente, de modo a evitar complicações e recaídas.

CONCLUSÃO

A apresentação da PCM na sua forma aguda/subaguda predomina em crianças e adolescentes, mas pode eventualmente acometer indivíduos com até 35 anos. Sua evolução é rápida e há comprometimento disseminado de órgãos do sistema linforreticular, com presença de adenomegalia e hepatoesplenomegalia. Esta micose é um importante problema de saúde pública e o reconhecimento das formas menos usuais é essencial para um tratamento adequado, evitando o alto potencial incapacitante e à quantidade de mortes prematuras que ela provoca.

REFERÊNCIAS

1. Fornajeiro N, Maluf, Gise ML, Fle Takahachi GM, et al. Inquérito epidemiológico sobre a paracoccidiodomicose utilizando a gp43 em dois municípios do noroeste do Paraná, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(2):191-3.
2. Costa MAB, Carvalho TN, Araújo Júnior CR, et al. Manifestações extrapulmonares da paracoccidiodomicose. *Radiol Bras.* 2005;38(1):45-52.
3. Wanke B, Aidé MA. Curso de atualização em micoses: paracoccidiodomicose. *J Bras Pneumol.* 2009;35(12):1245-9.
4. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, et al. Consenso em paracoccidiodomicose. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(3):297-310.
5. Marques SA Paracoccidiodomicose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. *An Bras Dermatol.* 2003;78(2):135-50.
6. Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, et al. Paracoccidiodomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(4):455-9.

Vinte anos de hipertensão arterial refratária sem diagnóstico. Relato de caso*

Twenty years of refractory hypertension without diagnosis. Case report

Nícollas Nunes Rabelo¹, Grazielle de Araújo Afonseca¹, Joaquim Domingos Soares², Fernando Sabia Tallo³, Renato Dalascio Lopes⁴, Neiffer Nunes Rabelo⁵

*Recebido da Faculdade Atenas de Medicina (FA). Paracatu, MG.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A grande maioria dos pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresenta a forma primária. O diagnóstico de hipertensão arterial (HA) secundária sempre deve ser considerado, correspondendo à prevalência de até 5% dos pacientes hipertensos. O objetivo deste estudo foi ressaltar a importância do reconhecimento clínico precoce da HA secundária, através de anamnese, observação clínica e exame físico minudentes, no exame médico habitual.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 49 anos, portadora de HA refratária a todos os tratamentos farmacológicos instituídos, com diagnóstico tardio de HA secundária. Como sintomas, apresentava cefaleia e precordialgia associada aos esforços. Foi tratada por quase toda vida como HA primária.

CONCLUSÃO: Diagnosticar uma causa específica de HA secundária, embora pouco frequente, apenas com um exame físico e anamnese adequados, pode ser necessário para realizar um tratamento definitivo, resolvendo a hipertensão de difícil controle. Ressalta-se também a importância de uma propedêutica qualifi-

cada no pré-operatório para evitar complicações cirúrgicas, pós-cirúrgicas e causas secundárias que necessitem correções.

Descritores: Hipertensão arterial refratária, Hipertensão arterial secundária, Pressão arterial.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Although the vast majority of patients with secondary systemic blood pressure (SBP) have the primary form, the diagnosis of secondary hypertension should always be evaluated, corresponding to 5% of hypertensive patients. The aim of this study is to highlight the importance of early clinical recognition of secondary hypertension by accurate history, physical examination and clinical observations in the usual medical examination.

CASE REPORT: Female, 49 year-old patient, with hypertension refractory to all drug treatments, with late diagnosis of secondary hypertension. The symptoms were headache and exercise-related chest pain. She has been treated for primary hypertension almost all her life long.

CONCLUSION: Making the diagnosis of a specific cause of secondary hypertension, only with physical examination and history, although uncommon, may be necessary in order to give a definitive treatment, solving difficult-to-control hypertension. We also emphasize the importance of a qualified preoperative workup to prevent surgical, post-surgical complications and secondary causes that require corrections.

Keywords: Refractory hypertension, Secondary hypertension, Systemic blood pressure.

INTRODUÇÃO

A grande maioria dos pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresenta a forma primária, por outro lado, o diagnóstico de hipertensão arterial (HA) secundária sempre deve ser considerado, correspondendo à prevalência de até 5% dos pacientes hipertensos. Em tais casos, é possível uma abordagem terapêutica direcionada à doença específica, por vezes de forma curativa. A avaliação sistemática e completa de todos os portadores de HA pode ser dispendiosa e insensata, tendo em vista a baixa frequência de achados positivos. Assim sendo, uma anamnese adequada e detalhada, com exame físico rigoroso e associada a um restrito número de exames laboratoriais, são mandatórios para avaliar quais pacientes podem ser beneficiados com uma avaliação mais extensa¹.

1. Graduandos (6º Ano) do Curso de Medicina da Faculdade Atenas (FA). Paracatu, MG, Brasil.

2. Professor Orientador do Trabalho, Presidente da COREME, Coordenador de Pós-Graduação, Docente das Disciplinas de Clínica Médica, Semiologia e ECG da Faculdade Atenas (FA). Paracatu, MG, Brasil.

3. 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 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.

4. Doutor em Ciências Médicas Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP; Professor Adjunto do Departamento de Cardiologia da Duke University. Durhan. EUA.

5. Acadêmico de Medicina da Faculdade Atenas (FA). Paracatu, MG, Brasil.

Apresentado em 26 de abril de 2012.

Aceito para publicação em 29 de outubro de 2012.

Endereço para correspondência:

Nícollas Nunes Rabelo

Rua Rio Grande do Sul, 633 – Centro

38600-000 Paracatu, MG.

Fone: (38) 9138-3109

E-mail: nicollasrabelo@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

O objetivo deste estudo foi ressaltar a importância do reconhecimento clínico precoce da HA secundária, através de anamnese, observação clínica e exame físico acurados em exame médico habitual. Fazer um diagnóstico de hipertensão secundária, embora pouco frequente, pode ser necessário para corrigir e realizar um tratamento definitivo, resolvendo a HA de difícil controle ou refratária. Ressalta-se também a importância de uma propedêutica qualificada no pré-operatório para evitar complicações cirúrgicas e pós-cirúrgicas das causas associadas que necessitem correções.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 49 anos, 60 kg, 1,57 m, leucodérmica, casada, procurou o serviço de Cardiologia relatando que era hipertensa há mais de 20 anos, em uso regular de fármacos, porém com dificuldade de controlar a pressão arterial (PA). Já havia feito diversos esquemas terapêuticos, mas sempre apresentou níveis pressóricos acima do normal. A última vez que aferira a PA estava em 180 x 102 mmHg, mesmo em uso de nifedipina retard (20 mg) = 1 x 2; furosemida (40 mg) = 1 x 1; aldactone (25 mg) = 1 x 2; atenolol (50 mg) = 1 x 1; enalapril (20 mg) = 1 x 1. A paciente referia crises repetidas de cefaleia e não se recordava quando os níveis pressóricos estiveram normais. Afirmava que usava os fármacos de forma regular, deixando transparecer confiabilidade e aderência ao tratamento instituído. Como fator associado apresentava dor precordial do tipo constritiva, de intensidade moderada, que aliviava com repouso e se exacerbava com o esforço físico. Referiu alívio também com o aumento das doses de nifedipina retard 1 x 3 ao dia.

Nos antecedentes familiares o pai é hipertenso, apresenta doença de Chagas e já fora vítima de um acidente vascular encefálico (AVE); a mãe e duas irmãs são hipertensas. Informa que os avós tinham problemas cardíacos, sobre os quais desconhecia detalhes. Ao exame físico, a paciente estava com bom estado geral, bem desenvolvida, hidratada, anictérica, com discreta palidez cutâneo-mucosa (+1/6+). Eupneica, frequência respiratória = 16 irpm; frequência cardíaca = 85 bpm; pulso radial = 85 bpm; PA no braço direito, sentada: 180 x 102 mmHg; no braço esquerdo sentada: 183 x 105 mmHg. Pulsos pediosos, tibiais posteriores, poplíteos e femorais simétricos, porém menos amplos. Pulsos radiais amplos e duros, rítmicos, com consistência elástica da parede arterial preservada. Tempo de enchimento capilar menor que três segundos. Membros inferiores sem edemas, eutróficos, com discreta palidez, porém cianose nos pés. Exame do precórdio evidenciou ausência de galope, ictus cordis no 6º espaço intercostal esquerdo, na linha axilar anterior, de aproximadamente três polpas digitais, propulsivo. A palpação da ponta evidenciou ictus cordis intenso e propulsivo, presença de discreto frêmito sistólico palpável em fúrcula. Croça da aorta ou artéria aorta palpável na fúrcula. Ausculta cardíaca revela ritmo em dois tempos; desdobramento da primeira e segunda bulhas, variáveis; o componente aórtico da B2 é clangoroso e hiperfonético; notava-se a presença de sopro sistólico de 2+/6+ em foco aórtico, foco aórtico acessório e no mesocárdio, o qual se irradia para os vasos do pescoço (carótidas) e para a região interescapular vertebral, dorsalmente, mais intenso a direita embora audível bilateralmente. Nota-se discreto esca-

pe diastólico em foco aórtico, aórtico acessório e foco tricúspide (+1/+6), aspirativo, suave. *Click* de ejeção em foco aórtico e em foco aórtico acessório, o qual antecede o sopro sistólico. Em foco mitral presença de sopro de +1/6+ que se confunde com o sopro de ejeção dos focos de base. Pulmões e aparelho respiratório sem alterações, com murmúrio vesicular normodistribuído, percussão com som claro pulmonar, FTV normodistribuído. Exame abdominal com fígado na reborda costal direita, Traube livre, baço não percutível e não palpável; ausência de vísceromegalias e de sopros abdominais na topografia renal ou aórtica, ruídos hidroaéreos audíveis e normodistribuídos. Membros inferiores eutróficos. PA em coxa direita estava em níveis de normotensão (PA= 120 x 80). Sistema nervoso grosseiramente normal, sem sinais de lateralização, paciente consciente, orientada no tempo e espaço, respondendo coerentemente as perguntas. Paciente cooperativa, porém um pouco ansiosa e preocupada com sua doença, especialmente porque a PA mantinha-se elevada apesar de estar fazendo dieta hipossódica e tomando todos os fármacos corretamente.

Tendo em vista os achados, foram solicitados exames complementares para investigar as suas possíveis doenças. Nesta rotina de investigação incluíram-se: hemograma completo, glicemia em jejum, sódio, potássio, ureia, creatinina, ácido úrico, EAS, T4 livre, TSH, sorologia para *T. Cruzi* (hemaglutinação indireta e ELISA) todos dentro da normalidade. O lipidograma evidenciou elevação moderada dos parâmetros. Radiografia do coração e vasos da base (RCVB) com esôfago contrastado com sinal de hipertrofia ventricular esquerda e ectasia de aorta. O esofagograma contrastado, caracterizando um sinal do três invertido, os arcos costais com lesões subcostais, erosões típicas do sinal de Rosler.

No eletrocardiograma o ritmo era sinusal regular, com frequência de 75 bpm, sinais de isquemia subendocárdica com padrão *strain*, sinais de sobrecarga de câmaras esquerdas e índice de Morris. O escore de Rom-Hilt-Estes de 9 pontos (normal até 4 pontos), Sokoloff-Lyon = 60 mm (normal até 35 mm para mulher adulta) (Figura 1).

O ecocardiograma evidenciou refluxo aórtico, aumento acentuado das espessuras parietais de ventrículo esquerdo (VE); valva aórtica morfologicamente bicúspide; moderado aumento das dimensões do átrio esquerdo; hipertrofia ventricular esquerda, concêntrica, de grau intenso; função sistólica do VE preservada; sinais sugestivos de alteração do relaxamento diastólico de VE; disfunção diastólica estágio I; insuficiência aórtica de grau discreto. Espessura diastólica do septo = 16 mm (7 – 11 mm), espes-



Figura 1 – Eletrocardiograma.

sura diastólica da parede posterior de VE = 20 mm (7 - 11 mm), fração de ejeção (FE) = 61%, massa VE = 453 g (94-276); índice de massa miocárdica elevada = 279,49 (< 95 g/m²). Percentual de encurtamento 32%.

Diante da clínica, exame físico e exames subsidiários, foram aventadas as seguintes hipóteses e diagnósticos diferenciais: 1) HAS refratária ao tratamento; 2) HA secundária de etiologia a esclarecer; 3) Valva aórtica bicúspide ao ecocardiograma; 4) Grande dilatação de aorta ascendente; 5) Dupla lesão aórtica com presença de leves estenose e insuficiência, devido à valva aórtica bicúspide. Foram afastados diversos diagnósticos associados: doença de Chagas, disfunção tireoidiana, disfunção renal, infecção urinária ou renal. Baseando-se nos achados clínicos e dos exames complementares formulou-se a hipótese de coarctação da aorta (CoAo). Tendo em vista a presença de diversas alterações cardiovasculares ainda não totalmente esclarecidas, a saber: angina pectoris, doença aterosclerótica coronariana concomitante, HA refratária, valva aórtica bicúspide e grande dilatação aórtica, um procedimento diagnóstico completo foi realizado para esclarecer o caso clínico. No estudo hemodinâmico-manometria evidenciou-se presença de CoAo hemodinamicamente significativa, avaliando-se pressões sistólicas, diastólicas iniciais (Pd1) e diastólicas finais (Pd2). No ventrículo direito (VD) (33/0/3 mmHg – leve hipertensão sistólica), no VE (171/9/18 mmHg – hipertensão sistólica e diastólica), na Ao pré-coarctada (171/59/100 mmHg – hipertensão sistólica e diastólica da Ao), na Ao pós-coarctada (78/54/68 mmHg- hipertensão sistólica e diastólica). O gradiente sistólico pré e pós-coarctação = 93 mmHg. A cinecoronariografia revelou circulação com coronária direita dominante de bom calibre, (irriga 2/3 da parede posterior do VE), exibia tortuosidades, e discretas irregularidades parietais. Coronária esquerda bifurcada, com tronco de bom calibre sem lesões obstrutivas. Ramo descendente anterior de bom calibre, tipo IV, com discretas irregularidades parietais e uma lesão obstrutiva significativa de 70% a 80% no terço proximal após a emergência do primeiro ramo diagonal. Ramo circunflexo de bom calibre com discretas irregularidades parietais. Circulação colateral não visualizada.

A ventriculografia esquerda exibiu hipertrofia ventricular esquerda, importante com hipocinesia difusa de grau discreto; volumes diastólico e sistólico finais com aumento discreto; FE com diminuição leve; aorta exibiu discretas irregularidades parietais e importantes coarctação na região pós-ístmica da aorta; valva mitral com acentuada calcificação do anel valvar; valva aórtica com estenose e insuficiência leves (Figura 2).

O estudo hemodinâmico apresentou coronariopatia obstrutiva, lesão hemodinamicamente significativa de 70% a 80% da descendente anterior (DA) no segmento proximal após a primeira diagonal; insuficiência aórtica discreta; acentuada coarctação da aorta (na região pós-ístmica); hipertrofia ventricular esquerda acentuada com hipocinesia difusa de grau leve.

Foi realizada angioplastia coronariana com *Stent* na DA, com sucesso, objetivando preparar a paciente para correção cirúrgica da coarctação. Se esse procedimento não tivesse sido realizado para resolver a coronariopatia, antes da cirurgia corretiva da coarctação, a paciente estaria com alto risco de infarto agudo do miocárdio e óbito, aumentando também os riscos de complicações no peri e pós-operatórios, tendo em vista que a cirurgia corretiva aumenta a demanda cardíaca de oxigênio.

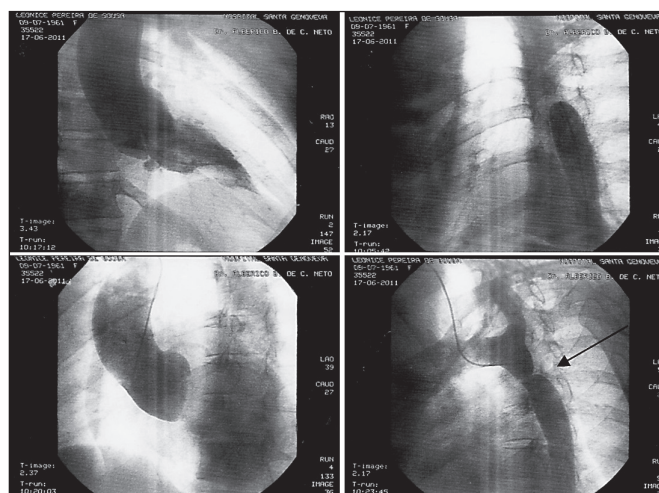


Figura 2 – Aortografia descendente - pós-coarctação e aortografia ascendente pré-coarctação.

DISCUSSÃO

A CoAo é um estreitamento segmentar da artéria aorta, sendo uma causa rara de HA secundária, já que surge em menos de 1% das hipertensões secundárias. Contudo, sendo uma malformação congênita é importante que a sua identificação e correção sejam feitas o mais precocemente possível, já que a maior parte vem a desenvolver HA grave com grande risco de AVE hemorrágico. O diagnóstico da CoAo é fundamentalmente clínico, geralmente assintomática, sendo muitas vezes detectada em exame médico de rotina, por verificação de hipertensão grave ou por acentuada pressão diferencial entre os membros superiores e inferiores¹.

CoAo é uma das malformações cardiovasculares mais frequentes, constituindo cerca de 6% a 8% das cardiopatias em geral, ocupando segundo as várias estatísticas, o 6° ou 7° lugar entre os defeitos congênitos, predominando no sexo masculino, em uma proporção de até 3:1 em relação ao sexo feminino. A alteração obstrutiva localiza-se na união da croça com a aorta descendente (região ístmica – entre a artéria subclávia esquerda e o *ductus arteriosus* ou seu remanescente), podendo envolver em maior ou menor extensão o próprio arco aórtico. O resultado dessa condição é a HA nos membros superiores. Pode apresentar-se como lesão isolada ou associada à outras anomalias, tais como, a valva aórtica bivalvular (50% a 80%), persistência do canal arterial, comunicação interventricular, estenose aórtica valvar ou subvalvar, comunicação interventricular da via de saída de ventrículo esquerdo, estenose mitral, sendo também, a malformação cardiovascular mais frequente na síndrome de Turner (20%). Quando essa associação ocorre é chamada de coarctação complexa. Todavia, a forma isolada é chamada de coarctação simples, sendo a manifestação mais encontrada em adultos^{1,2}.

A arteriografia (aortografia) é realizada para o diagnóstico de certeza, já que põe em evidência o local e a extensão da coarctação, permitindo assim, a escolha da melhor opção terapêutica, que geralmente é cirúrgica¹⁻³.

A coarctação da aorta típica consiste em um estreitamento ao longo do trajeto dessa grande artéria, sendo mais comum no

segmento distal da aorta. A lesão característica é uma deformidade da parede arterial apresentando na maior parte das vezes uma prega saliente ou diafragma que estreita a luz, além de ocasionar desorganização das células musculares e fibras elásticas da túnica média¹⁻³.

Menos frequentemente, a CoAo, ocorre na porção proximal da aorta junto a artéria subclávia esquerda, sendo que, nesse caso, observa-se diferença de PA entre os membros superiores. Extensa circulação arterial colateral para a porção distal do corpo entre as regiões da aorta pré-coarctada e pós-coarctada, através das artérias torácicas internas, intercostais, subclávias e escapulares, frequentemente, apresentam-se desenvolvidas especialmente em crianças mais velhas, adolescentes e adultos, e quando extensa e bem desenvolvida pode não haver o gradiente pressórico pré e pós-coarctação⁴.

No período neonatal, os bebês que forem sintomáticos apresentam alto risco de mortalidade e, em geral, falecem precocemente quando não tratados, por quadro de insuficiência cardíaca grave. Por outro lado, as crianças ou adultos assintomáticos desenvolvem complicações em fases mais tardias da vida, decorrentes de intercorrências relacionadas com a HA como dilatação aneurismática da aorta com possibilidades de dissecação e rotura, AVE pode ocorrer pela frequente associação com aneurisma de artérias cerebrais e coronariopatias, em geral, essas consequências da HA ocorrem por volta da 2ª e 3ª décadas da vida. Podem ocorrer também aneurismas de artérias intercostais. Além da HA, podem associar-se à evolução clínica as manifestações de calcificação da valva aórtica bicúspide e consequente estenose aórtica valvar, o que se constitui em fator agravante ao substrato anatômico pré-existente. A insuficiência da valva aórtica isolada ou associada à disfunção da mitral predispõe ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e endocardite infecciosa. Complicações de dissecação aórtica, lesões ateroscleróticas e endoarterites no local da coarctação são eventos que podem ocorrer a partir da 4ª década da vida⁵.

Os dados de revisão da história natural, reportados por Campbell mostraram que, dos pacientes que sobreviveram ao primeiro e segundo ano de vida, 25% faleceram antes dos 20 anos, 50% até 32 anos, 75% até 46 anos e 90% até os 58 anos de idade. São raros os relatos na literatura de sobrevida além da 7ª década da vida. Um dos pacientes mais idosos reportados apresentava aos 79 anos de idade, coarctação da aorta, aneurisma da aorta, HA grave e comprometimento relevante da função ventricular. A morte desses pacientes deve-se a diversas complicações, já mencionadas^{6,7}.

Para outros autores, a presença de maior quantidade de colágeno do que de músculo liso no segmento aórtico acima da coarctação, sugere que a parede da aorta nessa região seja mais rígida do que na região pós-coarctação. Essa alteração anatômica poderia influenciar os barorreceptores do leito vascular superior de forma a contribuir na manutenção dos níveis pressóricos mais elevados e o ajuste do *set point* dos barorreceptores é mais elevado mesmo em pacientes já operados^{8,9}.

A complacência da aorta está comprometida, e em situações de estresse físico, eleva tanto a pós-carga ventricular como a atrial esquerda. O aumento da produção do fator natriurético pode ser o resultado do acréscimo da PA durante o exercício ou até mes-

mo ser responsável pela produção adicional do peptídeo, como vem sendo demonstrado em pacientes adultos, portadores de HA essencial não tratada. As alterações dos miócitos por substâncias adrenérgicas, por modificações intracelulares do metabolismo do cálcio e sódio e até mesmo a substituição dos miócitos por tecido conectivo, podem ocorrer quando o miocárdio ventricular está exposto à sobrecarga de pressão¹⁰⁻¹³.

As opções para a intervenção cirúrgica são variadas: reparo término-terminal; flap plastia da subclávia; reparo com *patch*; enxerto interposto; implante de ponte arterial ou por prótese; implante de prótese tubular; paciente com grave comprometimento de valva aórtica (E.A. grave) necessita cirurgia valvar; se as cirurgias forem feitas separadamente, dá-se preferência para a lesão mais grave ser corrigida primeiro¹¹⁻¹³.

Intervenção por cateterismo pode ser feita tanto por angioplastia quanto por dilatação com balão, sem ou com *Stent*, tanto em coarctação nativa quanto em coarctação operada já foram realizadas com bons resultados a curto e médio prazos em crianças e adolescentes. No entanto, este procedimento deve ser considerado ainda experimental na população adulta, podendo ser realizado em centros de excelência em mãos hábeis de alta "expertise"¹⁴.

Resultados cirúrgicos – *follow up*: o reparo cirúrgico corrige uma coarctação simples, reduz a obstrução, com mortalidade muito baixa (< 1%). Paraplegia devido à isquemia medular é felizmente incomum (< 0,4%), mas pode ocorrer em pacientes que tem pouca circulação colateral. A prevalência de reestenose da coarctação varia de 7% a 60%, dependendo da técnica usada, da duração do *follow up* e da idade quando operado. A adequação da cirurgia escolhida para determinada anatomia é o fator mais importante na ocorrência ou não de reestenose ou recoarctação. A formação de um verdadeiro aneurisma no local da cirurgia é uma complicação bem conhecida e atinge entre 2% e 27% dos pacientes operados¹⁴.

A hipertrofia concêntrica do VE constitui-se em uma forma típica de adaptação do coração ao aumento persistente da HA. Assim, as consequências da hipertrofia ventricular esquerda nos pacientes que foram submetidos à correção da coarctação da aorta podem resultar em isquemia miocárdica, desenvolvimento de arritmias, insuficiência cardíaca e aceleração do processo aterosclerótico¹²⁻²⁵.

Aneurismas são particularmente comuns depois do uso de *patch* de Dácron (Aortoplastia) e usualmente ocorre na parede aórtica nativa que se opõe ao *patch*. Dissecação tardia do local reparado é rara. Falso aneurisma na linha de sutura pode ocorrer. A HAS se resolve em 50% dos pacientes, mas pode recorrer principalmente em uma fase tardia da vida, especialmente nos operados tardiamente. Alguns pacientes que permanecem hipertensos ou nos quais a HA é recorrente podem ser portadores de HA essencial. HA reacional ao exercício é comum e pode ser devido a arco aórtico hipoplásico, ao aumento de renina e/ou de catecolaminas devido a alterações funcionais dos barorreceptores da área pré-coarctada¹⁴.

Ressaltam-se a importância de uma boa história e de um adequado exame físico, além de uma propedêutica completa para estabelecer o diagnóstico clínico, anatômico e hemodinâmico da doença. Os principais achados encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 – Principal características da investigação da CoAo. Adaptado¹⁴

Exames	Características dos Exames
Sinais clínicos	Pode manifestar-se assintomático, ou até mesmo apresentar epistaxes aos mínimos esforços, cefaleia, fraqueza nas pernas ao deambular. Pode manifestar-se com sintomas graves como insuficiência cardíaca, angina, estenose aórtica, dissecação aórtica ou hemorragia cerebral inexplicada. A claudicação de membros inferiores é rara.
Exame físico	Apresenta hipertensão arterial nos membros superiores e normotensão ou hipotensão nos membros inferiores ou gradiente de pressão (pressão mais baixa em membros inferiores > 20 mmHg); retardo no pulso femoral comparado ao pulso radial (<i>pulse delay</i>); Ausculta revela um sopro sistólico intenso em região interescapulo-vertebral dorsalmente, podendo ser bem audível tanto à direita quanto à esquerda da coluna; um sopro crescendo-decrescendo (em diamante) do tipo sistólico de ejeção em todo precórdio mais audível em focos aórtico e aórtico acessório que se irradia para a fúrcula e carótidas e dorso. Um sopro sistólico pode ser audível nas artérias intercostais do tipo sistólico como descrito anteriormente, devido à circulação colateral intensa pelas intercostais, mais audíveis na porção superior do tórax; a fundoscopia pode revelar artérias retinianas com o formato de sacarroilhas.
Eletrocardiograma	Sobrecarga de VE de tipo sistólico é comum, assim como sinais de SAE.
telerradiografia e radiografia do coração e vasos da base	As dilatações pré e pós-estenóticas da aorta dá a imagem do 3 invertido, este sinal se visualiza melhor com esofagograma contrastado, as erosões subcostais (sinal de Rösler) que se notam mais da 3ª até a 8ª costelas devem-se ao aumento da circulação colateral que ocorre pelas artérias intercostais;
Ecocardiograma	A coarctação de aorta pode ser visualizada a partir da visão supraesternal e sua gravidade pode ser obtida pelo Doppler, se um gradiente de pico acima de 20 mmHg, especialmente se houver um fluxo anterógrado contínuo durante a diástole na aorta descendente e na aorta abdominal. O ecocardiograma também define outras alterações associadas, tais como, valva aórtica bicúspide, alterações da valva mitral, alterações subaórticas, alterações do átrio esquerdo além do <i>status</i> funcional do VE. Corroborar também na definição de malformações complexas associadas (CIV etc.).
Angiografia	É um exame padrão-ouro. A angiografia com estudo hemodinâmico (medidas das pressões) pode ser realizada para se definir a localização, tipo, e gravidade da coarctação e determinar a presença e extensão da circulação colateral ou detecção da presença de aneurismas. Quantificação de estenose de outras artérias como da carótida ou subclávia pode ser obtida por este método. A cinecoronariografia seletiva deve ser realizada para se detectar lesões coronarianas significativas, pois estes pacientes em geral têm doença coronariana prematura e grave e podem ser corrigidas cirurgicamente antes ou durante o procedimento principal (correção cirúrgica da coarctação).
Ressonância nuclear magnética do coração e grandes vasos	A ressonância nuclear magnética bidimensional e mapeamento de velocidade podem proporcionar boa resolução anatômicas e hemodinâmicas; semelhante à resolução das angiografias e podem-se evitar as angiografias, quando não se necessita de estudo cinecoronariográfico para se excluir DAC. As indicações para a Intervenção são todos os pacientes com coarctação hemodinamicamente significativa: gradiente braço > perna na pressão sistólica > 10 mmHg, atraso no pulso femoral em relação ao radial, gradiente de pressão sistólica transcoarctação: > 20 mmHg no estudo hemodinâmico.

DAC = doença arterial coronariana.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de CoAo não é facilmente estabelecido em adultos, não devido ao desconhecimento desta malformação, mas principalmente pela falta do hábito por parte da grande maioria dos médicos de palpar os pulsos dos membros inferiores e superiores, e de não se aferir as pressões dos membros inferiores. O clínico necessita avaliar estes aspectos de forma sistemática e muito cuidadosa. Muitas vezes há dificuldade em se palpar os pulsos pediosos, sobretudo nos recém-nascidos e especialmente nos obesos, devendo-se, nestas condições, procurar palpar os pulsos femorais, para discriminar quando os pulsos nos membros superiores forem mais amplos do que os dos membros inferiores. Através desses cuidados, podem-se evitar os transtornos subsequentes devido à falta do diagnóstico precoce e preciso, prevenindo-se maiores morbidade e a mortalidade decorrentes. Os outros exames, tais como: radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma serão, na realidade, complementares e confirmatórios de um diagnóstico clínico presuntivo já suspeitado. Muitos pacientes, incluindo adolescentes e adultos, portadores de HA, são tratados durante anos com fármacos anti-hipertensivo, porém sem uma procura de etiologia definida sem um real diagnóstico da causa da hipertensão. Se o diagnóstico for precoce e a tempo na CoAo, antes de haver deterioração do miocárdio, o resultado da correção operatória poderá ser ainda mais favorável.

Alguns pacientes são operados na idade adulta, causando maiores morbidade pelo maior risco de complicações, como insuficiência cardíaca, coronariopatia e AVE.

REFERÊNCIAS

1. Brickner ME, Hillis D, Lange RA. Congenital heart disease in adults. *N Eng J Med*. 2000;34(2):256-63.
2. Timmis AD, Nathan AW. *Essentials of Cardiology*, Chapter 15. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1993. p. 321.
3. Nogueira JB, Costa JN. Hipertensão arterial: clínica, diagnóstico e terapêutica. Portugal: Permanyer; 1993. p. 40-1.
4. Friedman WF, Child JS. Cardiopatias congênitas. In: Braunwald W, Petersdorf M, Martin F. (editores). *Harrison medicina Interna*. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p. 6-9.
5. Schlant RC, Alexander RW, (editors). *Hurst's the heart: arteries and veins*. 8th ed. Sonnenblick: McGraw-Hill Inc; 1990. vol. II, p. 1787-90.
6. Campbell M. Natural history of coarctation of the aorta. *Br Heart J*. 1970;(32):633-40.
7. Patel Y, Jilani MI, Cho K. Coarctation of the aorta presenting in a 79-year-old male. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;(46):158-60.
8. Sehested J, Baandrup U, Mikkelsen E. Different reactivity and structure of the prestenotic and poststenotic aorta in human coarctation. Implication for baroreceptor function. *Circulation*. 1982;65(6):1060-5.
9. Roegel JC, Heinrich E, De Jong W, et al. Vascular and neuroendocrine components in altered blood pressure regulation af-

- ter surgical repair of coarctation of the aorta. *J Hum Hypertens.* 1998;(12):517-25.
10. Dunn FG, Pringle SD. Left ventricular hypertrophy and myocardial ischemia in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;(60):191-21.
 11. Bromberg BI, Beekman RH, Rocchini AP, et al. Aortic aneurysm after patch aortoplasty repair of coarctation: a prospective analysis of prevalence, screening tests and risks. *J Am Coll Cardiol.* 1989;(14):734-41
 12. Messerli FH, Saria F. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular ectopy and sudden death. *Am J Med.* 1992;(93):215-65.
 13. Frohlich ED. The first Irvine H. Lage lecture: The mosaic of hypertension: past, present and future. *J Hypertens Suppl.* 1988; 6(Suppl 4):2-11.
 14. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. (editors) Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 8th ed. St. Louis, Mo: WB Saunders; 2007.
 15. Crafoord C, Nylin G. Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment. *J Thorac Surg.* 1945;(14):347-61.
 16. Kimball TR, Reynolds JM, Mays WA, et al. Persistent hyperdynamic cardiovascular state at rest and during exercise in children after successful repair of coarctation of the aorta. *J AM Coll Cardiol.* 1994;24(1):194-200.
 17. Moskowitz WB, Schieken RM, Mosteller M, et al. Altered systolic and diastolic function in children after "successful" repair of coarctation of the aorta. *Am Heart J.* 1990;120(2):103-9.
 18. Crafoord C, Nylin G. Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment. *J Thorac Surg.* 1945;14:347-61.
 19. Vosschulte VK. Isthmusplastik zur behandlung der aortenisthmusstenose. *Thoraxchirurgie.* 1957;4:443:50.
 20. Vosschulte VK. Surgical correction of coarctation of the aorta by an "isthmusplastic" operation. *Thorax.* 1961;16:338-45
 21. Waldhausen JA, Nahrwold DL. Repair of coarctation of the aorta with subclavian flap. *J Thorac Card Vasc Surg.* 1966;51:532-3.
 22. De Mendonça JT, Carvalho MR, Costa RK, et al. Coarctation of the aorta: a new surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;90(3):445-7.
 23. Dietl CA, Torres AR. Coarctation of the aorta: anastomotic enlargement with subclavian artery two new surgical options. *Ann Thorac Surg.* 1987;43(2):224-5.
 24. Zannini L, Lecompte Y, Galli R, et al. La coartazione aortica con ipoplasia dell'arco: descrizione di una nuova tecnica chirurgica. *G Ital Cardiol.* 1985;15(11):1045-8.
 25. Lansman S, Shapiro AJ, Schiller MS, et al. Extended aortic arch anastomosis for repair of coarctation in infancy. *Circulation.* 1986;74(3 Pt 2):137-41.

Descrição epidemiológica dos casos de *Influenza H1N1* em serviço médico terciário do Hospital de Urgências e Emergências de Rio Branco

Epidemiological description of Influenza H1N1 cases in tertiary medical service Rio Branco's Urgency and Emergency Hospital

Mariane Rodrigues Wanderley¹, George Pereira Sampaio¹, Marcelus Antonio Motta Prado de Negreiros², Giovanni Bady Casseb³

Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2011;9(4):279-82 Setembro/Outubro, 2011

No artigo referenciado faltou incluir um autor.

O correto é:

Mariane Rodrigues Wanderley, George Pereira Sampaio, Giovanni Bady Casseb, Marcelus Antonio Motta Prado de Negreiros, **Rusleyd Maria Magalhães de Abreu⁴**

⁴ Graduada em Biologia pela Universidade Federal do Acre, Mestre em Ciências Biológicas (Biologia Celular e Molecular) pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Doutora em Ciências Biológicas (Biologia Celular e Molecular) pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho e Professora da Universidade Federal do Acre. Rio Branco, AC, Brasil.

Atenciosamente,
Mariane Rodrigues Wanderley