

Fundada em 1989

Presidente

Antonio Carlos Lopes

Vice-Presidente

César Alfredo
Pusch Kubiak

Secretário

Mário da Costa
Cardoso Filho

1º Tesoureiro

Zied Rasslan

Diretores

Assuntos Internacionais

Flávio José Momburu Job

Proteção ao Paciente

Luiz José de Souza

Marketing e Publicidade

Maria de Fátima

Guimarães Couceiro

Sociedade Brasileira
de Clínica Médica

Rua Botucatu, 572 - Conj. 112

04023-061 - São Paulo, SP

Fone: (11)5572-4285

Fax: (11)5572-2968

E-mail: sbcm@sbcm.org.br

Indexada nas

Bases de Dados

LILACS E LINDEX

QUALIS B5-Medicina I

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

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

Sumário

EDITORIAL

211

Diversidade na divulgação do conhecimento

Diversity in knowledge disclosure

Eros Antonio de Almeida

ARTIGOS ORIGINAIS

212

Avaliação da capacidade funcional, cognição e sintomatologia depressiva em idosos atendidos em ambulatório de Geriatria

Assessing the functional, cognitive capacity, and depressive symptoms in elderly patients from geriatric service

Ana Flávia Marostegan de Paula, Luciana Helena Martins Ribeiro, Maria José D'Elboux, Maria Elena Guariento

219

Prevalência de adesão a fármacos anti-hipertensivos: registro de mundo real

Prevalence of adherence to antihypertensive drugs: real world registry

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Marcos Vinicius Ribeiro Santos, Viviane Ribeiro Gomes, Filipe Wanick Sarinh, Magdala Novae

223

Efeitos da cirurgia metabólica no portador de diabetes mellitus tipo 2

Effects of metabolic surgery in diabetes mellitus type 2 patients

Luis Alberto Batista Peres, Tiemi Matsuo, Tomaz M. Tanaka, Ricardo Shigeo Tsuchiya, Helin Minoru Matsumoto, João Caetano Marchesini, Carlos Aita, Univaldo E. Sagae, Mauro W. Bonatto, Gislaïne T. Queiroz

227

Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes internados com leishmaniose visceral em hospital de referência

Epidemiological and clinical characteristics of patients with visceral leishmaniasis in a reference hospital

Marco Aurélio de Oliveira Góes, Verônica de Lourdes Sierpe Jeraldo

232

Prevalência de má absorção de lactose e de marcadores sorológicos de doença celíaca em pacientes com doença inflamatória intestinal

Prevalence of lactose malabsorption and serological markers of celiac disease in patients with inflammatory bowel diseases

João Henrique Zucco Viesi, Janaina Luz Narciso-Schiavo, Leonardo de Lucca Schiavo

238

Aspectos clínico-epidemiológicos de pacientes com o vírus da imunodeficiência humana e marcadores sorológicos para o vírus da hepatite B

Clinical-epidemiologic aspects of patients with human immunodeficiency virus, and serologic markers for hepatitis B virus

Gabriella Bisi Araújo, Danielle Campos de Souza, Ana Paula Santos Oliveira, Bruna Cristina Lobo Santos, Patrícia Antunes da Cunha, Lizomar de Jesus Maues Pereira Moia

242

Análise de prontuários de pacientes com câncer de mama em tratamento com bisfosfonatos: fator de risco para manifestações orais e osteonecrose induzida

Analysis of medical records of patients with breast cancer on treatment with bisphosphonates: risk factor for oral manifestations and induced osteonecrosis

Allana da Silva e Silva, Thalita Santana Conceição, Kátia Maria Martins Veloso, Maria do Socorro de Sousa Cartágenes

246

Avaliação do efeito de suplementos antioxidantes sobre o estresse oxidativo cerebral e pulmonar e na sobrevivência de camundongos infectados pelo *Plasmodium berghei*

Evaluation of the effect of antioxidant supplements on brain and lung oxidative stress and on the survival of Plasmodium berghei-infected mice

Laura Vianna Warwick, Danilo Moreira, Rafael Quadros Gomes, Eliete Pereira de Carvalho, Sandro Percário

252

Comparative study of nitric oxide production induced by selective estrogen receptors alpha and beta agonists in rats

Comparação da produção de óxido nítrico mediada por agonistas seletivos de receptores estrogênicos alfa e beta em ratos

Graciliano Ramos Alencar do Nascimento, Célia Akemi Kanashiro, Michelle Serock, Raouf Khalil, Maria Aparecida da Silva Pinhal

MEDICINA DE URGÊNCIA

258

Atuação do Time de Resposta Rápida no processo educativo de atendimento da parada cardiorrespiratória

Performance of the Rapid Response Team in the educational process for cardiopulmonary arrest care

Viviane Cordeiro Veiga, Júlio César de Carvalho, Luis Enrique Campodonico Amaya, João Kleber de Almeida Gentile, Salomón Soriano Ordínola Rojas

ARTIGOS DE REVISÃO

263

Management of patients with heart failure

Manuseio do paciente portador de insuficiência cardíaca

Juliano Novaes Cardoso, André Grossi Dantas, Camilla Naomi Matsuda, Carlos Henrique Del Carlo, Antônio Carlos Pereira Barretto

274

Influence of sibutramine on heart rate in obese patients: systematic review

Influência da sibutramina na frequência cardíaca de pacientes obesos: revisão sistemática

Hernani Pinto Lemos Junior, André Luis Alves de Lemos, Álvaro Nagib Atallah

280

Parasitoses oportunistas em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana

Opportunistic parasitosis in patients with the virus of the human immunodeficiency

Jorge Wilson Andrade Brum, Abiqueila da Silva Conceição, Flávia Vaz da Cunha Gonçalves, Leandro Henrique Silva Maximiano, Luana Beatriz Mendes Pereira Vellozo Diniz, Mariana Nunes Pereira, Eduardo Sérgio da Silva

289

Hipotireoidismo subclínico: uma revisão para o médico clínico

Subclinical hypothyroidism: a review for the clinic physician

Guilherme Almeida Rosa da Silva, Thiago Boscher da Costa

RELATOS DE CASOS

296

Infecção fulminante por *Clostridium septicum*. Relato de caso

Fulminant Clostridium septicum infection. Case report

Henrique Pott Junior, Fernando Sabia Tallo, Renato Delascio Lopes

300

Linfoma não-Hodgkin de células T envolvendo a cavidade oral em paciente com o vírus da imunodeficiência humana positivo. Relato de caso

T-cell Non-Hodgkin lymphoma of the oral cavity in human acquired virus-positive patient. Case report

Cristiane Marcos Soares Dias Ferreira, Nice Guimarães de Oliveira Souza, Flaviane Maria Tostes, Leonardo Gonçalves Bedram, Natália Nolasco Segheto

303

Hiperaldosteronismo primário simulando polimiosite. Relato de caso

Primary aldosteronism simulating polymyositis. Case report

Danielle Alves Brandão, Débora Borges Martins Ferreira, Danilo de Oliveira Tavares, Melina de Carvalho Sapi, João Marcelo Bazzarella Gomes Costa

306

Tuberculose endobrônquica simulando neoplasia. Relato de caso

Endobronchial tuberculosis simulating neoplasm. Case report

João Antônio Pimenta de Carvalho, Farley Carvalho Araújo, Joyce Marques de Almeida, Ana Luísa Gomes Mendes, João Paulo Carvalho Araújo

Diversidade na divulgação do conhecimento

Diversity in knowledge disclosure

O número atual da revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, assim como os demais fascículos publicados este ano, se diferencia de edições anteriores em alguns aspectos, talvez o principal aquele relacionado ao tipo de artigo publicado. Sem qualquer desmerecimento, entende-se que aqueles com contribuições originais, calcados em objetivos específicos e metodologia científica, sejam os adequados à publicação, em detrimento dos demais. Assim, o leitor deste fascículo observará que este tipo de artigo encontra-se em maior número que as demais formas de divulgação do conhecimento: revisão de temas na literatura e relato de caso. Este fato indica uma maior procura pelos autores para publicação dos seus resultados na revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica e, também, uma política editorial neste sentido. Sem uma das duas possibilidades não seria possível publicar mais de 50% dos artigos neste formato, por fascículo, o que se tem conseguido ultimamente. Ao se ler os artigos originais publicados na revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica o leitor perceberá que não há uma fixação na pesquisa específica em determinado aparelho, órgão ou doença, mas uma variedade de temas relacionados às diferentes especialidades. Assim, temas envolvendo a geriatria, doenças infecciosas e metabólicas, o aparelho digestório, cardiovascular e urgência se apresentam sequencialmente, oferecendo ao leitor a possibilidade do conhecimento amplo e diversificado. Deste modo, não se deve estranhar o artigo avaliando câncer de mama e complicações de terapêutica com fármaco específico. Neste número, também, encontram-se publicados resultados obtidos de experimentação em animais, abordando temas relevantes e atuais envolvendo suplementação com antioxidantes e a produção do óxido nítrico mediada por agonistas seletivos de receptores estrogênicos. Portanto, a revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica se torna um veículo de divulgação do conhecimento que atende às diferentes especialidades, transcendendo à comunidade alvo que seriam os clínicos. Peculiaridades próprias da clínica médica, como a necessidade de conhecimento amplo, nem sempre em grande profundidade, das doenças em geral, tem sido motivo de reflexão no conselho editorial da revista. Nota-se que os relatos de casos e revisões de temas têm sido publicados em número maior do que aquele observado em outros veículos de divulgação de áreas específicas, por se entender que este tipo de publicação tem relevância para o leitor habitual da revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica: o associado, na maioria, clínicos. Estes poderão ser alertados pelos relatos para diagnósticos diferenciais dos seus casos, do mesmo modo que terá acesso a literatura apresentada e comentada pelos autores, ampliando e facilitando o raciocínio clínico. No entanto, tem sido aplicado um maior rigor na avaliação editorial dos relatos de casos submetidos à publicação, com o objetivo de propiciar aos leitores acesso a aqueles de maior relevância clínica, tanto diagnóstica como terapêutica. O mesmo pode-se dizer em relação às revisões. O leitor da revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica pode se atualizar rapidamente em temas diversificados, como os abordados neste fascículo, incluindo obesidade, parasitoses e insuficiência cardíaca. O mesmo cuidado tem sido tomado pelo conselho editorial na seleção das revisões. Chamo a atenção para aquela envolvendo o tema insuficiência cardíaca, pela relevância que as doenças cardiovasculares têm no momento atual, sendo parcela considerável do atendimento em clínica médica. A revisão coordenada pelo Dr. Pereira Barreto atinge a profundidade que atende não só as expectativas do clínico, mas também aquelas dos especialistas em cardiologia, abordando aspectos clínicos, fisiopatológicos e, principalmente, terapêuticos. A revisão está redigida em inglês, assim como outros artigos originais e relatos de caso o tem sido em outros fascículos da revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica. Embora a língua portuguesa seja rica em recursos gramaticais, o inglês tem sido cada vez mais utilizado na divulgação do conhecimento científico. Não cabe neste editorial discutir os motivos pelos quais isto acontece, mas a revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica oferece esta opção desde suas primeiras edições, ultimamente estimulando os autores a preferir esta forma de redação dos seus artigos, aproximando-se assim, de periódicos conceituados da atualidade. Por último, é importante chamar a atenção dos leitores para mudanças inseridas na orientação aos autores, com a intenção de facilitar o entendimento sobre o que a revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica se propõe a publicar. Assim, de um modo didático, se conceituou cada tipo de artigo, a distribuição dos tópicos e o método indicado para redação das referências. Espera-se, portanto, que cada vez mais a revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica seja prestigiada como veículo de divulgação do conhecimento, não apenas dos clínicos, mas de outros eminentes pesquisadores, ampliando sempre o horizonte para diferentes áreas da ciência.

Eros Antonio de Almeida
Coeditor - Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Avaliação da capacidade funcional, cognição e sintomatologia depressiva em idosos atendidos em ambulatório de Geriatria*

Assessing the functional, cognitive capacity, and depressive symptoms in elderly patients from geriatric service

Ana Flávia Marostegan de Paula¹, Luciana Helena Martins Ribeiro¹, Maria José D'Elboux¹, Maria Elena Guariento¹

*Recebido da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, SP, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As condições relacionadas a doenças crônicas associadas ao envelhecimento podem influenciar todas as dimensões da funcionalidade (capacidade funcional, desempenho cognitivo e estado de humor) dos idosos, que se associa à qualidade de vida. O objetivo deste estudo foi avaliar a funcionalidade de idosos portadores de múltiplas comorbidades assistidos em um Ambulatório de Geriatria, no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. **MÉTODOS:** Cento e vinte idosos foram avaliados quanto às medidas de atividades de vida diária e atividades instrumentais de vida diária, mediante as escalas adaptadas de Lawton, Brody e Katz. Para avaliação cognitiva e psicológica foram utilizados o Mini Exame do Estado Mental e a Escala de Depressão Geriátrica, respectivamente. **RESULTADOS:** Na amostra estudada constatou-se que 60% tinham idade entre 60 e 79 anos, 66% eram mulheres e 43% tinham entre 1 e 4 anos de escolaridade formal. Verificou-se que 63,33% da amostra eram independentes em relação às atividades de vida diária e 31,67% nas atividades instrumentais de vida diária. O déficit cognitivo foi registrado em 29% dos idosos e 32% da amostra apresentou sintomas depressivos. **CONCLUSÃO:** Constatou-se elevado grau de alterações em nível da funcionalidade, o que é indicativo de que os idosos portadores de múltiplas comorbidades exigem uma avaliação mais abrangente, em vista de prevenir perdas e preservar a qualidade de vida. **Descritores:** Idosos; Atividades cotidianas; Cognição; Depressão; Ambulatório hospitalar.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The conditions that are related to the chronic diseases related to aging can influence all the dimensions of functionality (functional capacity, cognitive performance and mood) of the elderly, being associated with quality of life. The objective of this study was to evaluate the functionality of the elderly people who had multiple comorbidities and were attended at the Geriatrics Service of Hospital de Clínicas of State University of Campinas. **METHODS:** A hundred and twenty elderly people were evaluated for measures of activities of daily living and instrumental activities of daily living, through Lawton, Brody and Katz scales. For cognitive and psychological evaluation the Mini Mental Exam and the Geriatric Depression Scale were used, respectively. **RESULTS:** In this sample 60% were between 60 and 79 years, 66% were women and 43% had between 1 to 4 years of formal education. It was observed that 63.33% of the sample were independent in relation to activities of daily living and 31.67% in relation to instrumental activities of daily living. Cognitive deficit was registered in 29% of the elderly and 32% of the sample presented symptoms of depression. **CONCLUSION:** In this sample a high degree of alterations in the level of functionality was evidenced, being an indication that the elderly people with multiple comorbidities require a more comprehensive evaluation to prevent losses and keep quality of life. **Keywords:** Aged, Activities of daily living; Cognition; Outpatients clinics, hospital.

INTRODUÇÃO

À medida que uma proporção maior de pessoas atinge idades avançadas, registra-se maior tendência de alteração no padrão de morbidade e mortalidade da população. Assim, associado à longevidade, registra-se a ocorrência de maior número de alterações mórbidas que comprometem a funcionalidade dos idosos⁽¹⁾. Segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF), produzida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2003, o termo capacidade reflete a aptidão do indivíduo ajustada ao ambiente, sendo referenciada pelo desempenho em ambiente padronizado. A funcionalidade reflete a relação complexa entre as condições de saúde e os fatores contextuais que interagem entre si. As deficiências em saúde podem modificar a funcionalidade e interferir na capacidade do indivíduo em interagir com o meio em que vive e restringir o seu desempenho.

1. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. Campinas, SP, Brasil.

Apresentado em 15 de outubro de 2012.
Aceito para publicação em 16 de abril de 2013.
Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dra. Ana Flávia Marostegan de Paula
R. Caetano Achilles Avancine, 515 Bairro – José Kalil Aun
13150-000 Cosmópolis, SP, Brasil.
E-mail: anager@fcm.unicamp.br

A capacidade de executar atividades de vida diária (AVD) é o mais importante indicador de funcionalidade dos idosos. Tais atividades são classificadas em AVD⁽²⁾ e atividades instrumentais de vida diária (AIVD)⁽³⁾. As AVD constituem-se em atividades de autocuidado como: banhar-se, vestir-se e usar o toalete e as AIVD são atividades de vida prática como: cozinhar, arrumar a casa e utilizar meio de transporte. Durante o processo de envelhecimento, a capacidade funcional pode ser comprometida por doenças incapacitantes e psicossomáticas, que levam à inatividade física, isolamento social, afetam a qualidade de vida (QL) e podem ser fator de risco para óbito. O comprometimento da capacidade funcional recebe influência de fatores como o funcionamento fisiológico inerente ao próprio processo de envelhecimento, por características relacionadas ao gênero, renda, escolaridade, ambiente físico e social, condições de saúde, história de vida, personalidade e cognição⁽⁴⁾. O aumento das incapacidades funcionais é proporcional ao risco de morte em qualquer idade^(5,6).

As mulheres idosas apresentam maior número de morbidades e maior prevalência de incapacidade funcional⁽⁷⁻¹²⁾ em comparação com os homens. Estudo brasileiro indicou que, aos 60 anos, a expectativa de vida dos homens era de 19 anos, sendo 39% com incapacidade funcional leve, 21% com incapacidade moderada e 14% com incapacidade grave. Entre as mulheres, com a mesma idade, a expectativa de anos de vida foi de 22 anos (sendo 56, 32 e 18% com incapacidades funcionais leve, moderada e grave, respectivamente)⁽⁶⁾. Baixa escolaridade e renda influenciam de forma negativa a capacidade funcional de idosos^(1,7,12,13). Neste contexto, o ambiente físico afeta fortemente o desempenho nas AVD⁽³⁾. Espaços adequadamente adaptados favorecem o desempenho em AVD, enquanto que ambientes não ajustados dificultam a execução para as mesmas atividades⁽¹⁴⁾. O ambiente inadequado e a ausência de estímulos, como a prática de exercícios físicos, influenciaram negativamente o desempenho cognitivo e funcional de idosos asilados em comparação com aqueles que residiam na comunidade e realizavam exercícios físicos⁽¹⁵⁾. Idosos com 80 anos e mais, que viviam na zona urbana de Porto Alegre, Brasil, apresentaram maior dependência leve e grave para AVD e AIVD, em vista daqueles que viviam na zona rural da cidade⁽⁷⁾. Esta diferença pode ser reflexo do estilo de vida mais ativo e de hábitos mais saudáveis característicos da zona rural. Os prejuízos à funcionalidade guardam estreita ligação com o número de doenças. Em estudo desenvolvido pelo Projeto Saúde, Bem Estar e Envelhecimento na América Latina e Caribe (Projeto SABE) os idosos dependentes nas AIVD e AVD apresentaram maior prevalência de doença pulmonar (10%), seguida da doença cardíaca (8,5%) e artropatia (7,5%)⁽¹⁾. Apresentar relato de duas ou mais doenças aumentou em cinco vezes a dificuldade em realizar AIVD⁽¹⁶⁾. Idosos com hipertensão arterial na linha de base de um estudo longitudinal declinaram mais em AVD e AIVD em comparação aos não hipertensos no início do estudo⁽¹⁷⁾. A presença de acidente vascular encefálico (AVE) prejudicou a capacidade funcional para AVD em idosos ambulatoriais, sendo que 82,6% estavam comprometidos em mais de sete atividades⁽⁷⁾. Idosos que puderam ir até aos locais de atendimento médico apresentaram melhor capacidade funcional avaliada através da Medida de Independência Motora (MIF) em comparação com aqueles que foram atendidos em casa⁽¹⁸⁾.

O declínio no desempenho cognitivo e as variações no estado de humor, como os sintomas depressivos, são mais prevalentes

entre os idosos⁽¹⁹⁾. Tanto o desempenho cognitivo quanto a sintomatologia depressiva do idoso afetam os subsistemas fisiológicos, prejudicam a QV e interferem negativamente na manutenção das AVD e AIVD^(7,12), em conjunto com idade, gênero, renda, doenças associadas e polifarmácia^(10,20).

O déficit cognitivo pode manifestar-se durante o processo de envelhecimento com início e progressão variáveis e relacionar-se com as próprias perdas biológicas inerentes ao tempo, à cultura do indivíduo⁽²¹⁾ e fatores como escolaridade e renda⁽⁷⁾. O declínio cognitivo afeta a capacidade funcional e o declínio funcional pode interferir no desempenho cognitivo^(7,22). Pontuar acima da nota de corte no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) contribuiu para a manutenção de AVD em indivíduos idosos da comunidade⁽²¹⁾, e a incapacidade funcional foi preditora de declínio cognitivo em idosos⁽²³⁾. O aparecimento de prejuízos para AIVD pode predizer riscos de progressão para comprometimento cognitivo leve⁽²⁴⁾.

O comprometimento da cognição, por sua vez, pode influenciar o humor dos idosos associando-se a doenças psiquiátricas. A depressão é uma síndrome psiquiátrica cujas características principais são perda de interesse e prazer em atividades e humor deprimido⁽¹⁹⁾. Sintomas depressivos e déficit cognitivo estão entre os principais problemas de saúde mental na velhice⁽²⁵⁾. Os estados depressivos se correlacionam a baixo desempenho cognitivo ao longo da vida⁽²⁶⁾ e influenciam de maneira negativa a funcionalidade dos idosos^(25,27). Em comparação aos não deprimidos, idosos deprimidos apresentam maiores incapacidades em AVD⁽²¹⁾. É comum que ambas as condições, alterações de humor e baixo desempenho cognitivo, apareçam juntas e acarretem consequências graves, como piora da QV, declínio funcional, maior procura por serviços de saúde, aumento da morbidade e da mortalidade. Muitas destas alterações são semelhantes às observadas em quadros demenciais, enquanto outras se aproximam ao envelhecimento normal⁽²⁵⁾.

A partir desta perspectiva, a identificação de limitações funcionais, cognitivas e sintomatologia depressiva de idosos são elementos importantes para a atenção integral e integrada a esta população.

O objetivo deste estudo foi avaliar a funcionalidade, manifesta pelas dimensões de capacidade funcional, desempenho cognitivo e estado de humor em idosos assistidos no Ambulatório de Geriatria do Hospital da Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (AG – HC / UNICAMP), que é referência para os serviços de saúde da Atenção Primária da Região Metropolitana de Campinas (SP).

MÉTODOS

Desenvolveu-se um estudo de caráter transversal, quantitativo, exploratório e descritivo, realizado no AG-HC/UNICAMP, com uma amostra probabilística de conveniência, considerando as características homogêneas da população totalizando 120 idosos, com idade mínima de 60 anos, de ambos os gêneros.

Os dados desta pesquisa foram retirados dos prontuários médicos dos pacientes idosos que foram atendidos no período de fevereiro de 2008 a novembro de 2010. Conforme padronização adotada neste ambulatório, as questões formuladas a partir dos instrumentos utilizados para a Avaliação Geriátrica Global (AGG) foram aplicadas em idosos que apresentavam condições físicas e cognitivas que lhes possibilitassem compreender e responder às mesmas.

Em relação à capacidade funcional, utilizou-se a Escala de Katz⁽²⁾ para avaliar as AVD e a Escala de Lawton e Brody para avaliar as AIVD⁽²⁸⁾. A Escala de Katz avalia seis itens para atividades de autocuidado com três possibilidades de respostas (sem ajuda, ajuda parcial e ajuda total) sobre a necessidade de auxílio para: banho, vestimenta, toalete, transferência, controle esfinteriano e alimentação⁽²⁾. A escala de Lawton e Brody avalia sete itens para AIVD com três possibilidades de respostas (nenhuma, parcial ou total) sobre ajuda necessária para: uso do telefone, uso de transportes, compras, preparo do alimento, serviços domésticos, uso de fármacos e manuseio de dinheiro⁽²⁸⁾.

O desempenho cognitivo foi avaliado através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM)⁽²⁹⁾ que consiste em um questionário com 20 itens e avalia sete categorias de funções cognitivas. A pontuação total máxima é de 30 pontos e relaciona-se às seguintes dimensões: orientação temporal e espacial, memória imediata, atenção e cálculo, evocação tardia, linguagem e praxia construtiva.

A presença de sintomas depressivos foi avaliada pela Escala de Depressão Geriátrica (EDG)⁽³⁰⁾ na sua forma abreviada com 15 itens, e que se constitui em um dos instrumentos mais utilizados para detecção de sintomas depressivos graves e leves do idoso, tendo sido validada no Brasil para essa população⁽³¹⁾.

Com o objetivo de categorizar os resultados foram considerados os valores apresentados a seguir para as variáveis relativas à avaliação da funcionalidade. Nas AVD: independente (0); pouco dependente (1 a 3); muito dependente (4 a 5); totalmente dependente (6); AIVD: independente (21); pouco dependente (20 a 14); muito dependente (13 a 8); totalmente dependente (7); MEEM: foram considerados portadores de déficit cognitivo os idosos que pontuaram abaixo dos valores indicados de acordo com o nível de escolaridade, sendo esses: 17 para os analfabetos; 22 para idosos com escolaridade entre 01 e 04 anos; 24 para os com escolaridade entre 5 e 8 anos e 26 para os que tinham 9 anos ou mais anos de escolaridade; EDG: os idosos que tiveram pontuação igual ou superior a 6 pontos foram incluídos na categoria de “presença de sintomas depressivos”.

As variáveis categóricas apreciadas neste estudo (gênero, faixa etária, escolaridade formal, presença de sintomas depressivos e presença de déficit cognitivo e funcional) foram submetidas a análises de frequência. As variáveis numéricas (idade e pontuação nas escalas) foram submetidas a análises estatísticas descritivas, com valores de média, desvio-padrão, valores máximos e mínimos, medianas. O nível de significância adotado em todos os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

Neste estudo foram resguardados os critérios éticos da Declaração de Helsinque, sendo o mesmo um subprojeto do Projeto Temático “Qualidade de Vida em Idosos: Indicadores de Fragilidade e de Bem-estar Subjetivo”.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, com parecer número 240/2003.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 120 idosos. As mulheres representaram 66% do total, e o grupo de idosos mais velhos (80 anos e mais) predominou sobre os mais jovens (60-64 anos) com idade mínima de 60 anos e máxima de 94 anos. A escolaridade formal

média foi de 3,02 anos e a maioria dos idosos frequentaram a escola no período de 1 a 4 anos (43,33%). Apesar da idade avançada, apenas 6,67% apresentaram muita dependência para as AVD ante a maioria (66%) que se mostrou independente para estas atividades. Um pouco mais da metade foi pouco dependente para as AIVD e somente 2,50% foram totalmente dependentes. A maioria não apresentou déficit cognitivo nem sintomas depressivos com frequência de 70 e 68% respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 – Frequências por gênero, idade, faixa de escolaridade, classificação de atividades de vida diária e atividades instrumentais de vida diária, déficit cognitivo e sintomas depressivos.

Variáveis	Condição	n	%	Média ± DP
Gênero	Feminino	80	66,67	
	Masculino	40	33,33	
Faixa etária (anos)	60-64	9	7,50	76,81 ± 7,56
	65-70	19	15,83	
	71-74	17	14,17	
	75-79	27	22,50	
	> = 80	48	40,00	
Tempo de escolaridade (anos)	0	47	39,17	3,02 ± 7,56
	1-4	52	43,33	
	>4	21	17,50	
Classificação das AVD	Independente	76	63,33	0,68 ± 1,23
	Pouco dependente	36	30,00	
	Muito dependente	8	6,67	
Classificação das AIVD	Independente	38	31,67	17,8 ± 3,79
	Pouco dependente	64	53,33	
	Muito dependente	15	12,50	
	Totalmente dependente	3	2,50	
Déficit cognitivo	Não	85	70,83	21,96 ± 5,23
	Sim	35	29,17	
Sintomas depressivos	Não	82	68,33	4,11 ± 3,33

AVD = atividades de vida diária; AIVD = atividades instrumentais de vida diária; n = número; DP = desvio-padrão.

Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os gêneros no que se refere ao desempenho funcional para as AVD. No entanto, verificou-se diferença significativa em relação às AIVD, já que se registrou maior frequência de idosos que necessitavam de ajuda para realizar essas atividades (61,25%) em comparação com os homens que se apresentaram independentes em sua maioria ($p < 0,011$).

Para as AVD não houve diferença significativa entre as faixas etárias. Em relação às AIVD, os de menor idade (< 74 anos) apresentaram maior independência em comparação com os mais velhos (> 75 anos). Não se encontrou diferença significativa em relação à capacidade funcional e nível de escolaridade formal. Assim como as variáveis “déficit cognitivo” e “sintomas depressivos”, “idade” e “escolaridade” não apresentaram diferenças em relação a gênero (Tabela 2).

A tabela 3 mostra que a manutenção da capacidade funcional,

Tabela 2 – Percentuais de idosos conforme gênero, idade e escolaridade em relação à capacidade funcional, déficit cognitivo e sintomas depressivos.

Variáveis	Classificação	Gênero (%)			Idade (%)				Escolaridade (%)				
		M	F	p	<70	71-74	75-79	≥ 80	p	0	1-4	> 4	p
AVD	I	67,50	61,25	0,318	67,86	76,47	70,37	52,08	0,306	57,45	63,46	63,46	0,495
	PD	22,50	33,75		28,57	11,76	25,93	39,58		31,91	32,69	32,69	
	D	10,00	5,00		3,57	11,76	3,70	8,33		10,64	3,85	3,85	
AIVD	I	42,50	26,25	0,011	42,86	58,82	25,93	18,75	0,04	21,28	34,62	47,62	0,382
	PD	37,50	61,25		42,86	41,18	66,67	56,25		61,70	51,92	38,10	
	MD	12,50	12,50		10,71	0,00	7,41	20,83		12,77	11,54	14,29	
	TD	7,50	0,00		3,57	0,00	0,00	4,17		4,26	1,92	0,00	
Déficit cognitivo	Não	75,00	68,75	0,478	78,57	76,47	77,78	60,42	0,238	61,70	78,85	71,43	0,172
	Sim	25,00	31,25		21,43	23,53	22,22	39,58		38,30	21,15	28,57	
Sintomas depressivos	Não	70,00	67,50	0,781	67,86	76,47	62,96	68,75	0,829	61,70	75,00	66,67	0,359
	Sim	30,00	32,50		32,14	23,53	37,04	31,25		38,30	25,00	33,33	

AVD = atividades de vida diária; AIVD = atividades instrumentais de vida diária; I = independente; PD = parcialmente dependente; MD = muito dependente; TD = totalmente dependente.

Tabela 3 – Comparação entre gênero, idade e escolaridade quanto à capacidade funcional, MEEM e EDG.

Gênero	Variável	n	Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima	Valor de p
Masculino	AVD	40	0,85	1,56	0,00	0,00	5,00	0,860
	AIVD	40	17,58	4,60	7,00	19,50	21,00	0,464
	MEEM	40	22,75	5,19	7,00	24,00	30,00	0,204
	EDG	40	3,65	3,08	0,00	3,00	10,00	0,340
Feminino	AVD	80	0,59	1,03	0,00	0,00	5,00	
	AIVD	80	17,91	3,34	8,00	19,00	21,00	
	MEEM	80	21,56	5,24	7,00	23,00	30,00	
Idade (anos)	EDG	80	4,34	3,45	0,00	4,00	15,00	
	AVD	28	0,71	1,3	0,00	0,00	5,00	0,291
	AIVD	28	17,82	3,93	7,00	20,00	21,00	0,086
≤ 70	MEEM	28	22,32	4,88	80,00	23,00	30,00	0,201
	GDS	28	4,18	3,51	0,00	3,00	13,00	0,949
	AVD	17	0,65	1,50	0,00	0,00	5,00	
	AIVD	17	19,24	2,68	14,00	21,00	21,00	
71 – 74	MEEM	17	22,94	4,71	14,00	24,00	29,00	
	EDG	17	3,94	3,01	0,00	5,00	10,00	
	AVD	27	0,41	0,48	0,00	0,00	4,00	
75 – 79	AIVD	27	18,3	3,11	9,00	19,00	21,00	
	MEEM	27	23,22	4,90	12,00	23,00	30,00	
	GDS	27	4,56	3,84	0,00	4,00	15,00	
≥ 80	AVD	48	0,81	1,28	0,00	0,00	5,00	
	AIVD	48	17,00	4,27	7,00	19,00	21,00	
	MEEM	48	20,69	5,63	7,00	21,00	30,00	
Escolaridade (anos)	EDG	48	3,88	3,11	0,00	3,00	11,00	
	AVD	47	0,94	1,51	0,00	0,00	5,00	0,284
	AIVD	47	17,06	4,08	7,00	19,00	21,00	0,153
0	MEEM	47	19,17	4,34	7,00	19,00	27,00	<0,001
	GDS	47	4,53	3,53	0,00	4,00	13,00	0,549
	AVD	52	0,54	1,00	0,00	0,00	5,00	
	AIVD	52	18,17	3,70	7,00	20,00	21,00	
1 – 4	MEEM	52	23,31	4,68	7,00	24,00	30,00	
	EDG	52	3,96	3,36	0,00	3,00	15,00	
	AVD	21	0,43	0,98	0,00	0,00	4,00	
≥ 4	AIVD	21	18,52	3,20	12,00	19,00	21,00	
	MEEM	21	24,86	4,64	10,00	27,00	30,00	
	EDG	21	3,52	2,80	0,00	3,00	8,00	

AVD: Atividades de vida diária; AIVD: Atividades instrumentais de vida diária; EDG: Escala de Depressão Geriátrica; MEEM: Mini Exame do estado mental; n: Número.

tanto para AVD quanto para AIVD, não apresentou associação com gênero, idade ou escolaridade. Por outro lado, a baixa escolaridade influenciou de forma negativa o desempenho no MEEM. A pontuação média no MEEM dos idosos mais escolarizados (4 anos e mais) foi significativamente maior em comparação àqueles que não frequentaram a escola (24,86 *versus* 19,17; $p < 0,001$). Os idosos com idade entre 71 e 74 anos pontuaram mais alto em comparação aos mais velhos (80 anos e mais), com medianas respectivas de 24 e 21 pontos. Não houve diferença significativa entre estas variáveis.

A sintomatologia depressiva não foi relevante em relação ao gênero, idade ou escolaridade. Contudo, esta variável mostrou-se levemente diferente entre os idosos mais jovens, entre as mulheres e entre os não escolarizados.

DISCUSSÃO

Nesta pesquisa, evidenciou-se maior participação do gênero feminino. Isto está relacionado à maior expectativa de vida das mulheres em relação aos homens. Estudos de base populacional realizados no Brasil e no exterior destacam a prevalência do gênero feminino sobre o masculino na população idosa^(31,32-34). Um estudo que investigou as tendências em longo prazo quanto às condições de saúde de idosos brasileiros através dos dados da PNAD nos anos de 1998, 2003 e 2008, apontou a predominância das mulheres na população com valores de 55% da amostra estudada para os anos de 1998 e 2003 e 56% no ano de 2008⁽³³⁾. O maior número de mulheres evidencia o advento da feminilização do envelhecimento. Para Neri⁽¹¹⁾, a feminilização da velhice não está relacionada apenas ao aumento do número de mulheres idosas na população em geral. Outros fatores que contribuem para este fenômeno são: maior longevidade feminina, participação efetiva das idosas economicamente ativas e, maior número de idosas na condição de chefes de família. No entanto, as mulheres envelhecem com taxas mais altas de doenças crônicas, incapacidade física, déficit cognitivo, dor, depressão, fadiga, estresse crônico, consumo de medicamentos, quedas e hospitalização⁽³⁵⁾. Alguns itens desta lista de déficits vêm de encontro aos resultados desta pesquisa, na qual as idosas evidenciaram menor capacidade funcional, principalmente na execução das AIVD, além de maior déficit cognitivo e maior pontuação na EDG em comparação com os homens idosos. Na literatura já se registrou que os fatores associados a menor capacidade funcional para AIVD em estudo com idosos atendidos por equipes de saúde da família são: gênero feminino, apresentar sintomas depressivos e menor cognição⁽³⁶⁾. Diferenças atitudinais também são responsáveis pela menor exposição das mulheres a fatores de risco em relação aos homens. Elas apresentam um perfil de cuidadoras por conta da maternidade e estabelecem maior interface com os serviços de saúde. Ao envelhecer conseguem perceber mais suas necessidades e utilizar estes serviços⁽³⁵⁾. Além disso, a maior fidelização da mulher a programas preventivos e educacionais aumenta sua participação efetiva em atividades desenvolvidas por centros de convivência e aperfeiçoa seus conhecimentos em relação à própria saúde⁽³⁷⁾. No presente estudo verificou-se um maior número de idosos mais velhos (80 anos e mais). Este resultado deve-se à adoção do critério de inclusão para o atendimento aos pacientes do AG – HC/

Unicamp. Tal critério prioriza o atendimento aos idosos com idade igual ou superior a 80 anos de maneira irrestrita, ao passo que o atendimento aos idosos de menor faixa etária (60-79 anos) associa-se à presença de alguma síndrome geriátrica instalada. Outro fator que contribui para participação majoritária de idosos com 80 anos e mais se refere ao crescimento acelerado de pessoas nesta faixa etária⁽³⁰⁾. A maior frequência de idosos longevos desta amostra está em consonância com alguns estudos que investigaram a população idosa atendida em ambulatórios de hospitais universitários^(38,39).

A capacidade de realização das AIVD é uma importante forma da manutenção dos vínculos sociais. No entanto, a idade avançada aumenta a probabilidade de o idoso apresentar maior dependência funcional⁽⁴⁰⁾. Nesta pesquisa, os idosos mais velhos foram mais dependentes para AIVD em comparação aos mais jovens. As dificuldades para realizar as AIVD habitualmente antecedem o registro de déficit nas AVD, por isso devem-se estabelecer mecanismos de seguimento que permitam detectar precocemente este tipo de incapacidade e assim manter íntegras as habilidades para realizar as AVD⁽³⁹⁾.

A idade avançada influenciou de forma negativa a cognição de idosos participantes deste estudo. A baixa cognição em função da idade avançada também foi significativa em idosos brasileiros atendidos em ambulatório de hipertensão⁽⁴¹⁾; em idosos residentes na comunidade da cidade de Natal (RN, Brasil)⁽²³⁾, e entre idosos mexicanos acompanhados pelo *Hispanic Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly*⁽⁴²⁾.

A baixa escolaridade é característica que já foi registrada em usuários de ambulatórios de geriatria de hospitais universitários⁽⁴³⁾. Reconhecida como fator primordial para respostas de déficit de desempenho no MEEM, a baixa escolaridade afeta tanto idosos considerados mais robustos, quanto os que são atendidos em ambulatórios de especialidades médicas. Nesta amostra, cerca de 1/3 do total de idosos pontuaram abaixo da nota de corte para o MEEM. A mesma frequência foi detectada entre idosos participantes do Projeto FIBRA (*Estudo da Fragilidade em Idosos Brasileiros*)⁽⁴⁴⁾. O déficit cognitivo em idosos atendidos pela Estratégia de Saúde da Família foi maior entre os analfabetos em comparação aos alfabetizados com frequências de 54% e 46%, respectivamente⁽⁴⁰⁾. Em um ambulatório de neurologia, o baixo nível de escolaridade formal foi um fator que influenciou negativamente o desempenho nos testes do MEEM, inclusive para os pacientes com doença de Alzheimer⁽⁴⁵⁾.

A sintomatologia depressiva é um importante componente na avaliação global do idoso. Uma característica da depressão em idosos é que, com frequência, ela surge em um contexto de associação com outras doenças crônicas, isolamento social e comprometimento da qualidade de vida⁽⁴⁶⁾. No entanto, os resultados da literatura divergem em relação à prevalência de deprimidos e nos resultados das médias obtidas por idosos em amostras analisadas em diferentes contextos. Nas análises de frequências do presente estudo, gênero feminino, idade avançada e baixa escolaridade apresentaram maior prevalência na sintomatologia depressiva, mas sem diferença significativa do ponto de vista estatístico. No entanto, estas mesmas variáveis mostraram forte associação em idosos atendidos em ambulatório de geriatria na cidade do Rio de Janeiro⁽⁴³⁾. Por outro lado, as médias de pontuação na EDG de idosos e idosas de um ambulatório do Distrito Federal foram maiores em comparação aos idosos avaliados na presente amostra⁽⁴⁶⁾.

CONCLUSÃO

A população idosa atendida em ambulatório de especialidade geriátrica no HC/Unicamp mostrou-se heterogênea quanto ao perfil de funcionalidade. Os resultados desta pesquisa apontam para a prevalência de idosos mais velhos e mulheres, ambos, com menor capacidade para execução de AIVD. A sintomatologia depressiva foi mais evidenciada entre os mais jovens, as mulheres e os menos escolarizados. Dentre os últimos também prevaleceu menor pontuação no MEEM. Os idosos com faixa etária entre 71 e 74 anos pontuaram mais baixo no instrumento de rastreio de déficit cognitivo em comparação aos mais jovens e mais velhos.

A utilização e aplicação de instrumentos apropriados à detecção precoce de incapacidade funcional, déficit cognitivo e sintomas depressivos em idosos é muito importante para a avaliação geriátrica global. Tais ferramentas permitem prevenir o agravamento dessas condições e melhorar a qualidade de vida de idosos assistidos ambulatorialmente.

AGRADECIMENTOS

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Alves LC, Quinet Leimann BC, López Vasconcelos ME, Sá Carvalho M, Godoi Vasconcelos AG, Oliveira da Fonseca TC, et al. [The effect of chronic diseases on functional status of the elderly living in the city of São Paulo, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2007;23(8):1924-30. Portuguese.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of adl: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963;185(12):914-9.
- Allen S, Resnik L, Roy J. Promoting independence for wheelchair users: the role of home accommodations. *Gerontologist*. 2006;46(1):115-23.
- Neri AL. Autonomia e independência. In: Neri AL, Debert GG, editor. *Velhice e sociedade*. Campinas: Papyrus; 2010.
- Bowling A. The Psychometric Properties of the Older People's Quality of Life Questionnaire, Compared with the CASP-19 and the WHOQOL-OLD. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2009;2009:1-12.
- Camargos MC, Machado CJ, Rodrigues RN. Life expectancy among elderly Brazilians in 2003 according to different levels of functional disability. *Cad Saude Publica*. 2008;24(4):845-52.
- Rodrigues JL, Ferreira FO, Haase VG. Perfil do desempenho motor e cognitivo na idade adulta e velhice. *Gerias: Rev Interinstitucional Psicol*. 2008;1(1):20-33.
- Perracini MR, Fló CM. *Funcionalidade e envelhecimento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
- Barbosa AR, Souza JM, Lebrão ML, Laurenti R, Marucci Mde F. Functional limitations of Brazilian elderly by age and gender differences: data from SABE Survey. *Cad Saude Publica*. 2005;21(4):1177-85.
- Maciel AC, Guerra RO. Prevalência e fatores associados à sintomatologia depressiva em idosos residentes no Nordeste do Brasil. *J Bras Psiquiatr*. 2006;55(1):26-33.
- Neri AL. Qualidade de vida na velhice e subjetividade. In: Neri AL. *Qualidade de vida na velhice: enfoque multidisciplinar*. Campinas; 2007.
- Virtuoso Júnior JS, Guerra RO. [Factors associated to functional limitations in elderly of low income]. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(5):430-5. Portuguese.
- Alves LC, Leimann BC, Vasconcelos ME, Carvalho MS, Vasconcelos AG, Fonseca TC, et al. [The effect of chronic diseases on functional status of the elderly living in the city of São Paulo, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2008;23(8):1924-30. Portuguese.
- Pulakat L, Cooper S, Knowle D, Mandavía C, Bruhl S, Hetrick M, et al. Ligand-dependent complex formation between the Angiotensin II receptor subtype AT2 and Na⁺/H⁺ exchanger NHE6 in mammalian cells. *Peptides*. 2005;26(5):863-73.
- Martins FT, Assis DM, Dos Santos MH, Camps I, Veloso MP, Juliano MA, et al. Natural polyphenylated benzophenones inhibiting cysteine and serine proteases. *Eur J Med Chem*. 2009;44(3):1230-9.
- Araújo HC, Cavalcanti MG, Santos SS, Alves LC, Brayner FA. Hemocytes ultrastructure of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Micron*. 2008;39(2):184-9.
- Caskie GI, Sutton MC, Margrett JA. The relation of hypertension to changes in ADL/IADL limitations of Mexican american older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2010;65B(3):296-305.
- Cruz KC, Diogo MJ. [Evaluation of functional capacity in elders with encephalic vascular accident]. *Acta Paul Enferm*. 2009;22(5):666-72. Portuguese.
- Batistoni SS. Depressão. In: Neri AL, editor. *Palavras chaves em gerontologia*. Campinas: Alinea; 2008.
- Lima MT, Silva RS, Ramos LR. [Depressive symptomatology and its associated factors in an urban cohort of elderly]. *J Bras Psiquiatr*. 2009;58(1):1-7. Portuguese.
- Ferreira PC, Tavares DM, Rodrigues RA. [Sociodemographic characteristics, functional status and morbidity among older adults with and without cognitive decline]. *Acta Paul Enferm*. 2011;24(1):29-35. Portuguese.
- Hamdan AC, Corrêa PH. Memória episódica e funções executivas em idosos com sintomas depressivos. *Psico, Porto Alegre, PUCRS*. 2009;40(1):73-80.
- de Castro KC, Guerra RO. Impact of cognitive performance on the functional capacity of an elderly population in Natal, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(4):809-13.
- Pereira FS, Oliveira AM, Diniz BS, Forlenza OV, Yassuda MS. Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the DAFS-R in a sample of Brazilian older adults. *Arch Clin Neuropsychol*. 2010;25(4):335-43.
- Avila R, Bottino CM. [Cognitive changes update among elderly with depressive syndrome]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(4):316-20. Review. Portuguese.
- Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, Westendorp RG, van der Mast RC. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ*. 2004;329(7471):881.
- Ferreira M, Bos-Mikich A, Frantz N, Rodrigues JL, Brunetto AL, Schwartzmann G. The effects of sample size on the outcome of ovarian tissue cryopreservation. *Reprod Domest Anim*. 2010;45(1):99-102.
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression

- screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982-1983;17(1):37-49.
31. Almeida OB, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14(10):858-65.
 32. Huisman M, Poppelaars J, van der Horst M, Beekman AT, Brug J, van Tilburg TG, et al. Cohort profile: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Int J Epidemiol.* 2011;40(4):868-76.
 33. Lima-Costa ME, Matos DL, Camargos VP, Macinko J. [10-year trends in the health of Brazilian elderly: evidence from the National Household Sample Survey (PNAD 1998, 2003, 2008)]. *Cien Saude Colet.* 2011;16(9):3689-96. Portuguese.
 34. Lebrão ML, Duarte YA, organizadores. SABE – saúde, bem-estar e envelhecimento. O Projeto SABE no município de São Paulo: uma abordagem inicial. Brasília (DF): Organização Pan-Americana da Saúde; 2003. 256 p.
 35. Louvison MC, Lebrão ML, Duarte YA, Santos JL, Malik AM, Almeida ES. [Inequalities in access to health care services and utilization for the elderly in São Paulo, Brazil]. *Rev Saude Publica.* 2008;42(4):733-40. Portuguese.
 36. Nunes DP, Nakatani AY, Silveira EA, Bachion MM, de Souza MR. [Functional capacity, socioeconomic conditions and of health of elderly assisted by Family Health teams in Goiania (GO, Brazil)]. *Cien Saude Colet.* 2010;15(6):2887-98. Portuguese.
 37. Veras RP, Caldas CP. [Promoting elderly health and citizenship: the U3A (University of Third Age) movement]. *Cien Saude Colet.* 2004;9(2):423-32. Portuguese.
 38. Leal MC, Marques AP, Marino JG, Rocha EC, Santos CR, Austregésilo SC. [Profile of aged outpatients and duration of stay at a gerontologic-geriatric clinic]. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2009;12(1):77-86.
 39. Pedrazzi EC, Rodrigues RA, Schiaveto FV. Morbidade referida e capacidade funcional de idosos. *Cienc Cuid Saude.* 2007;6(4):407-13.
 40. Alvarenga MR, Oliveira MA, Faccenda O.. [The social and functional profile of elderly persons assisted by the family health strategy]. *Cogitare Enferm.* 2011;16(3):478-85. Portuguese.
 41. Cavalini LT, Chor D. [A survey on hypertension and cognitive deficit in elderly subjects in a geriatric unit]. *Rev Bras Epidemiol.* 2003;6(1):7-17. Portuguese.
 42. Sheffield KM, Peek MK. Neighborhood context and cognitive decline in older Mexican Americans: results from the Hispanic Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Epidemiol.* 2009;169(9):1092-101.
 43. Linhares CR, Guimarães RM, Campos AP, Carvalho NT, Coelho VL. [Patients' profile at a geriatric outpatient service in Federal District, Brazil]. *Psicol reflex crít.* 2003;16(2):319-26. Portuguese.
 44. Batistoni SS, Bueno DR, Di Nucci FC, Yassuba MS. Status cognitivo, satisfação com a cognição e sintomas depressivos. In: Neri AL, Guariento ME, organizadores. *Fragilidade, saúde e bem-estar em idosos: dados do estudo FIBRA Campinas.* Campinas: Alinea; 2011.
 45. Talmelli LF, Gratão AC, Kusumota L, Rodrigues RA. [Functional independence level and cognitive deficit in elderly individuals with Alzheimer's disease]. *Rev Esc Enferm USP.* 2010;44(4):933-9.
 46. Carvalho JM. Prevalência de sintomas depressivos em uma população de idosos usuários de serviços públicos de saúde. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2010.

Prevalência de adesão a fármacos anti-hipertensivos: registro de mundo real*

Prevalence of adherence to antihypertensive drugs: real world registry

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira¹, Marcos Vinicius Ribeiro Santos¹, Viviane Ribeiro Gomes¹, Filipe Wanick Sarinho¹, Magdala Novaes¹

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

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Adesão a fármacos prescritos representa importante fator de bom prognóstico para os pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar as taxas de adesão a fármacos anti-hipertensivos de pacientes hipertensos. **MÉTODOS:** Estudo de mundo real, multicêntrico, transversal, prospectivo e analítico, que recrutou 850 pacientes hipertensos (média de idade de 62 ± 11 anos, 225 homens e 625 mulheres) no período de agosto de 2010 a julho de 2012. Foram avaliadas as características clínicas, sociais, econômicas e culturais dos pacientes. A adesão aos fármacos anti-hipertensivos foi avaliada através do questionário de Morisky-Green. Foi realizada estatística descritiva das prevalências das características analisadas. **RESULTADOS:** As principais características clínicas, sociais, econômicas e culturais dos pacientes foram dislipidemia (DLP) 319 pacientes (37%), diabetes *mellitus* (DM) 213 (25%), tabagismo 204 (24%), doença arterial periférica 159 (19%), acidente vascular encefálico (AVE) prévio 69 (8%), doença renal crônica 37 (4%), analfabetismo 303 (35%), doença arterial coronariana (DAC) 85 (10%). Antecedentes familiares: HAS 142 (17%), DAC 96 (11,2%), AVE 94 (11%), DM 90 (10%), DLP 77 (9%) e doença renal crônica 27 (3%). A taxa de adesão a fármacos anti-hipertensivos foi de 40%. **CONCLUSÃO:** A taxa de adesão aos anti-hipertensivos foi baixa, refletindo que menos da metade dos pacientes tomavam adequadamente os fármacos. Portanto a sua adesão representou importante fator do tratamento de hipertensos que necessita ser melhorado.

Descritores: Anti-hipertensivos/uso terapêutico, Hipertensão/quimioterapia; Pressão arterial/quimioterapia; Adesão à fármacos; Questionários.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Systemic hypertension (SH) is a public health problem both in developed and developing countries. Adherence to antihypertensive drugs represents an important factor for good patients' prognosis. We aimed to evaluate the rate of adherence to antihypertensive drugs among hypertensive patients. **METHODS:** This is a multicenter, cross-sectional, prospective, analytical, real world registry, which enrolled 850 hypertensive patients (mean age 62 ± 11 years, 225 men and 650 women) between August 2010 and July 2012. Clinical, social, cultural and economic characteristics were evaluated. The adherence to antihypertensive drugs was assessed by Morisky-Green questionnaire. Descriptive statistical analysis was performed. **RESULTS:** The main clinical, social, cultural and economic characteristics were: dyslipidemia (DLP), 319 patients (37%); diabetes mellitus (DM), 213 (25%); smoking, 204 (24%); peripheral artery disease, 159 (19%); prior stroke, 69 (8%); chronic renal disease (CRD), 37 (4%); illiteracy, 303 (35%); coronary artery disease (CAD), 85 (10%). Family history: systemic hypertension, 142 (17%); CAD, 96 (11.2%); stroke, 94 (11%); DM, 90 (10%); DLP, 77 (9%); and CRD, 27 (3%). The rate of adherence to antihypertensive drugs was of 40%. **CONCLUSION:** The rate of adherence to antihypertensive drugs was low, showing that less than 50% of the patients were taking their medicines according to recommendations. Therefore, adherence to antihypertensive drugs represents an important point of treatment that should be improved.

Keywords: Antihypertensive agents/therapeutic use; Hypertension/drug therapy; Blood pressure/drug therapy; Medication adherence; Questionnaires.

INTRODUÇÃO

Apesar dos esforços em todo mundo para reduzir as doenças cardiovasculares (DCV), a incidência da hipertensão arterial sistêmica (HAS) é maior do que na última década. A prevalência estimada de HAS no mundo em 2025 é de 29% e isso significa aumento de 2,6% no risco absoluto quando comparado com o ano 2000^(1,2).

1. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Apresentado em 20 de março de 2013.

Aceito para publicação em 12 de julho de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

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

No Brasil, a sua prevalência variou de 1% para 47,9% em função de critérios de diagnóstico⁽³⁾. Nos Estados Unidos, um de cada três norte-americanos tem HAS⁽⁴⁾.

A HAS é fator de risco para infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca (IC), dissecação aórtica (DO), doença renal crônica (DRC) e outras doenças com elevada morbidade e mortalidade⁽⁵⁾.

O tratamento da HAS com fármacos anti-hipertensivos e modificações do estilo de vida reduz eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos. Baseado nisto, as principais sociedades de cardiologia em todo mundo, têm enfatizado a importância da implementação do tratamento farmacológico adequado e mudanças no estilo de vida de pacientes com esta doença⁽⁵⁻⁷⁾.

Infelizmente, os índices de adesão aos fármacos e alterações do estilo de vida são baixos e considerados inadequados, apesar dos esforços de cardiologistas e sociedades de cardiologia⁽⁸⁻¹¹⁾.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da adesão aos fármacos anti-hipertensivos em pacientes hipertensos.

MÉTODOS

Estudo de mundo real, transversal, prospectivo e descritivo, realizado entre 1 agosto de 2010 e 31 de julho de 2012.

Tratando-se de um registro de mundo real definiu-se, quando do seu planejamento, que seriam recrutados todos os pacientes atendidos nas instituições que durante o período do estudo (data pré-definida de início e término) estivessem de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com pelo menos 2 atendimentos e 2 registros de pressão arterial nos 12 meses anteriores ao recrutamento.

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do estudo, enquanto os de exclusão foi incapacidade do paciente responder os questionários.

O estudo foi realizado em 3 instituições diferentes, nas quais existem equipes multiprofissionais de saúde e pacientes hipertensos em acompanhamento.

Vinte voluntários, que trabalham em Hospital Universitário, foram treinados pelos pesquisadores para aplicar os questionários para avaliação da adesão a fármacos e das características clínicas, socioeconômicas e culturais dos pacientes. Assim, um estudo piloto, incluindo 30 pacientes, foi realizado para avaliar a segurança e a eficácia desta estratégia, e foi considerado satisfatório. Esta foi uma estratégia de treinamento da equipe para aplicação dos questionários.

Para avaliação da adesão aos anti-hipertensivos foi aplicado o questionário de Morisky Green⁽¹²⁾. Outro questionário desenvolvido pelos pesquisadores e previamente utilizado em outros estudos também foi aplicado, que avaliou as características clínicas, econômicas, sociais e culturais dos pacientes.

De acordo com o questionário de Morisky-Green, a adesão ao tratamento foi classificada como presente ou ausente.

A análise estatística foi realizada por uma equipe de bioestatística independente. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio-padrão, enquanto as categóricas em percentagens.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição protocolo nº 01620172000/2010.

RESULTADOS

Foram recrutados 850 pacientes, sendo a média da idade de 61 ± 11 anos, sendo 225 homens e 625 mulheres.

Avaliação das características clínicas revelou: prevalência de não brancos (89%), dislipidemia (DLP) 37,5%, DM (25%) tabagismo (24%), DRC (4%), antecedente de AVE (8%) e DAC (10%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características clínicas

Variáveis	n (%)
Dislipidemia	319 (37,5)
DM	214 (25)
Tabagismo	204 (24)
DAP	159 (19)
DAC	85 (10)
DPOC	71 (8,3)
AVE	69 (8)
CRM prévia	40 (4,7)
ICP prévia	48 (5,6)
IRC	37 (4)

DM = diabetes *mellitus*; DAP = doença arterial periférica; DAC = doença arterial coronariana; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; AVE = acidente vascular encefálico; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio, ICP = intervenção coronariana percutânea; IRC = insuficiência renal crônica.

A tabela 2 apresenta a avaliação socioeconômica e cultural revelando que 60% dos pacientes eram casados, 35% analfabetos, 70% tinha renda mensal < 1 salário mínimos, 56% tinham entre dois e cinco filhos e 40% eram sedentários.

Tabela 2 – Características sociais e demográficas.

Variáveis	n (%)
Casados	510 (60)
União estável	140 (16,4)
Renda familiar < 1 salário mínimo (mensal)	595 (70)
Analfabeto	303 (35)
2 a 5 filhos	476 (56)
≤ 1 filho	185 (38)
Não branco	756 (89)
Nível de escolaridade universitário	61 (7,1)
Alcoolismo	56 (6,5)

O índice de massa corpórea (IMC) foi de 28,5 ± 6,5kg/m² (menor que 25 (27%) dos pacientes, entre 25 e 30 (45%) e maior que >30 (28%)).

Os principais antecedentes familiares foram: HAS em 142 pacientes (17%), DAC 96 (11,2%), AVE 94 (11%), DM 90 (10%), DLP 77 (9%) e DRC 27 (3%).

A taxa de adesão aos fármacos anti-hipertensivos, de acordo com o questionário de Morisky-Green foi de 40%.

DISCUSSÃO

A adesão do paciente ao tratamento da hipertensão é fundamental para garantir adequado manuseio deste tipo de paciente^(13,14).

A adesão à terapia é entendida como cumprir a recomendação

da prescrição dos fármacos, enquanto a persistência é fazer isso durante o curso da doença⁽¹⁵⁾.

No tratamento da HAS, é preciso compreender a importância da adesão aos fármacos e modificação do estilo de vida, pois eles são diferentes e os seus determinantes podem não ser os mesmos. Vários estudos identificaram fatores preditivos para a adesão aos anti-hipertensivos, tais como as crenças dos pacientes, tomar o fármaco pela manhã, as relações médico-paciente, tratamento intensivo da HAS, o conhecimento dos custos dos fármacos, a tolerância ao regime de fármacos, não uso de álcool, combinação em dose fixa da terapia anti-hipertensiva, idade jovem, raça, comorbidades, regimes anti-hipertensivos simplificados e outros⁽¹⁶⁻²¹⁾.

Acredita-se, de forma semelhante a outros autores, que a conscientização dos pacientes sobre seus riscos contribui melhor adesão a terapia proposta⁽¹⁴⁻²¹⁾.

Rose et al. revelaram que pacientes mais aderentes receberam mais cuidados intensivos e recomendações, sugerindo que os médicos clínicos podem intensificar a terapêutica em face de suspeita de não adesão⁽¹⁴⁾.

A adesão tem sido avaliada através de questionários, refil de farmácia, consulta médica, a quantidade de fármacos utilizados, o monitoramento eletrônico e observação direta ao paciente⁽²¹⁾. A avaliação da adesão foi realizada por um questionário validado, não sendo surpresa que o presente achado, baixa taxa de adesão, reproduz o que acontece em outros lugares do mundo⁽²²⁾.

Destaque-se que todas as ferramentas usadas para avaliar a adesão a fármacos têm vantagens e problemas^(13,23). Não existe um modelo ideal e perfeito para avaliar a adesão.

Em países ricos e desenvolvidos emprega-se o monitoramento eletrônico e a dispensação de comprimidos na farmácia para avaliação da adesão⁽²¹⁾. Entretanto, na maioria dos países no mundo não se dispõe dessa estrutura, e por isso o uso de questionários tem seu valor.

Infelizmente, não importa onde os pacientes vivam ou como a adesão seja avaliada, de forma geral a taxa de adesão aos anti-hipertensivos é menor que 50%⁽²⁴⁾.

Não se deve esquecer de que as modificações do estilo de vida são um passo importante para o tratamento de pacientes hipertensos, mas há uma escassez de informações sobre taxas e preditores da adesão ao estilo de vida preconizado⁽⁵⁻⁷⁾.

Acredita-se que alta adesão aos fármacos e ao adequado estilo de vida seja importante para evitar eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos⁽⁷⁾.

Portanto, desenvolver uma estratégia para melhorar a adesão do paciente hipertenso é essencial e pode ter um impacto positivo no seu prognóstico⁽²⁵⁾.

Estudos têm mostrado que a intervenção farmacêutica tem um impacto positivo no controle da hipertensão arterial. Erickson et al.⁽²⁵⁾ descreveram que 45% dos pacientes atendidos e orientados por farmacêuticos (PC) tiveram seus níveis pressóricos controlados, enquanto 30% tratados convencionalmente (TC). Entretanto, não houve significância estatística nesse achado ($p=0,17$). Nesse contexto Carter et al.⁽²⁶⁾ relataram que 68% dos pacientes tiveram a pressão arterial controlada no grupo PC *versus* 58% no grupo TC e Chapot et al.⁽²⁷⁾ mostraram que esse controle grupo PC foi de 69 *versus* 42% no grupo TC. No entanto nos dois estudos não houve significância estatística.

Robison et al.⁽²⁸⁾ realizaram estudo no qual houve programa de educação no manuseio da HAS para farmacêuticos e estes quando da dispensação de fármacos orientavam os pacientes e seus familiares quanto ao tratamento da hipertensão. Os resultados revelaram que esse tipo de estratégia melhorou o controle pressórico quando comparada a estratégia convencional (50 *versus* 22%). A adesão aos anti-hipertensivos foi maior no grupo atendido pelos farmacêuticos.

Resultados de ensaios clínicos recentes, no quais os médicos randomizados para o grupo de intervenção contaram os comprimidos dos pacientes, designaram um membro da família para apoiar o comportamento de adesão, forneceram informações educativas para os pacientes, mostraram que os pacientes do grupo intervenção foram menos propensos a ter a pressão arterial sistólica descontrolada [*odds ratio* 0,62 (intervalo de confiança de 95% 0,50-0,78)] e mais propensos a serem aderentes [*odds ratio* 1,91 (intervalo de confiança 95% 1,19-3,05)] do que pacientes do grupo controle aos 6 meses⁽²⁹⁾.

Deve-se entender o controle da hipertensão como multifatorial e multidisciplinar. Acredita-se no conceito de equipe multidisciplinar, este é um conceito relativamente recente, no qual para atender pacientes apropriadamente é necessária uma equipe multidisciplinar trabalhando em conjunto.

Médicos, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas, agentes comunitários de saúde e outros profissionais de saúde devem ser qualificados por programa de educação continuada e trabalharem em parceria. É necessário aprender e compreender a necessidade de trabalhar como equipe e os benefícios para os pacientes com este tipo de trabalho.

Este estudo tem limitações. É possível que a utilização de questionário para avaliação da adesão seja motivo de debate, porém, infelizmente, não existe um modelo perfeito de mensuração da adesão, e em países em desenvolvimento ou em algumas regiões do mundo não estão disponíveis certos modos de avaliação de adesão ditos como mais modernos.

CONCLUSÃO

No presente estudo, infelizmente, a taxa de adesão de fármacos foi baixa, confirmando a taxa de adesão aos anti-hipertensivos é inferior a 50% entre os pacientes hipertensos.

Portanto, a adesão aos fármacos representou importante fator do tratamento de hipertensos que necessita ser melhorado.

Desta forma acredita-se que sua adesão represente um campo de oportunidades para ciência para melhorar o prognóstico de pacientes hipertensos.

REFERÊNCIAS

1. Williams B. The year in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1698-711. Review.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
3. Nobre F, Ribeiro AB, Mion D Jr. [Control of arterial pressure in patients undergoing anti-hypertensive treatment in Brazil: Controlar Brazil]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):663-70. Portuguese.
4. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S,

- De Simone G, et al. Heart disease and strokes statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:984-54 [erratum in: *Circulation*. 2010;121(12):e259.
5. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, Kaplan NM, O'Connor CM, O'Gara PT, Oparil S; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115(21):2761-88. Erratum in: *Circulation*. 2007;116(5):e121.
 6. VI Diretriz Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):1-51.
 7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462-536.
 8. Drawz PE, Bocirnea C, Greer KB, Kim J, Rader F, Murray P. Hypertension guideline adherence among nursing home patients. *J Gen Intern Med*. 2009;24(4):499-503.
 9. Jami P, Smith P, Moningi S, Moningi V, Martin SA, Rosencrance G, Reyes BJ. Compliance with Joint National Committee 7 guidelines in hypertension management in a teaching institution. *Am J Med Qual*. 2007;22(4):251-8.
 10. Gard PR. Non-adherence to antihypertensive medication and impaired cognition: which comes first? *Int J Pharm Pract*. 2010;18(5):252-9. Review.
 11. Hayen A, Bell K, Glasziou P, Neal B, Irwig L. Monitoring adherence to medication by measuring change in blood pressure. *Hypertension*. 2010;56(4):612-6.
 12. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
 13. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004804. Review.
 14. Rose AJ, Berlowitz DR, Manze M, Orner MB, Kressin NR. Intensifying therapy for hypertension despite suboptimal adherence. *Hypertension*. 2009;54(3):524-9.
 15. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 2006;19(11):1190-6. Review.
 16. Shaya FT, Du D, Gbarayor CM, Frech-Tamas F, Lau H, Weir MR. Predictors of compliance with antihypertensive therapy in a high-risk medicaid population. *J Natl Med Assoc*. 2009;101(1):34-9.
 17. van Onzenoort HA, Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, Nelemans PJ, van der Kuy PH, et al. Effect of self-measurement of blood pressure on adherence to treatment in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens*. 2010;28(3):622-7.
 18. Hyre AD, Krousel-Wood MA, Muntner P, Kawasaki L, DeSalvo KB. Prevalence and predictors of poor antihypertensive medication adherence in an urban health clinic setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(3):179-86.
 19. Steiner JF, Ho PM, Beaty BL, Dickinson LM, Hanratty R, Zeng C, et al. Sociodemographic and clinical characteristics are not clinically useful predictors of refill adherence in patients with hypertension. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(5):451-7.
 20. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336(7653):1114-7.
 21. Erdine S. Compliance with the treatment of hypertension: the potential of combination therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010 Jan;12(1):40-6. Review.
 22. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43(1):10-7.
 23. van de Steeg N, Sielk M, Pentzek M, Bakx C, Altiner A. Drug-adherence questionnaires not valid for patients taking blood-pressure-lowering drugs in a primary health care setting. *J Eval Clin Pract*. 2009;15(3):468-72.
 24. VI Diretriz Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileira de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):1-51.
 25. Erickson SR, Slaughter R, Halapy H. Pharmacists' ability to influence outcomes of hypertension therapy. *Pharmacotherapy*. 1997;17(1):140-7.
 26. Carter BL, Barnette DJ, Chrischilles E, Mazzotti GJ, Asali ZJ. Evaluation of hypertensive patients after care provided by community pharmacists in a rural setting. *Pharmacotherapy*. 1997;17(6):1274-85.
 27. Chabot I, Moisan J, Grégoire JP, Milot A. Pharmacist intervention program for control of hypertension. *Ann Pharmacother*. 2003;37(9):1186-93.
 28. Robinson JD, Segal R, Lopez LM, Doty RE. Impact of a pharmaceutical care intervention on blood pressure control in a chain pharmacy practice. *Ann Pharmacother*. 2010;44(1):88-96.
 29. Pladevall M, Brotons C, Gabriel R, Arnau A, Suarez C, de la Figuera M, Marquez E, Coca A, Sobrino J, Divine G, Heisler M, Williams LK; Writing Committee on behalf of the COM99 Study Group. Multicenter cluster-randomized trial of a multifactorial intervention to improve antihypertensive medication adherence and blood pressure control among patients at high cardiovascular risk (the COM99 study). *Circulation*. 2010;122(12):1183-91.

Efeitos da cirurgia metabólica no portador de diabetes *mellitus* tipo 2*

Effects of metabolic surgery in diabetes mellitus type 2 patients

Luis Alberto Batista Peres¹, Tiemi Matsuo², Tomaz M. Tanaka³, Ricardo Shigeo Tsuchiya³, Helin Minoru Matsumoto⁴, João Caetano Marchesini⁵, Carlos Aita⁶, Univaldo E. Sagae¹, Mauro W. Bonatto¹, Gislaïne T. Queiroz¹

*Recebido da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Cascavel, PR, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O diabetes *mellitus* tipo 2 é a principal causa de doença renal terminal. O tratamento inicial da progressão da nefropatia diabética engloba o controle estrito da hiperglicemia, hiperfiltração e hipertensão. Algumas cirurgias envolvendo derivações intestinais melhoram a homeostase da glicose. Os objetivos deste estudo são avaliar os efeitos da cirurgia metabólica em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo. Foram revisados prontuários de 17 pacientes diabéticos que foram submetidos à cirurgia de derivação do intestino proximal. Para comparar as variáveis foram utilizados os testes *t* de Student e Wilcoxon. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **RESULTADOS:** A média da idade dos pacientes foi de $52,1 \pm 3,5$ anos e houve predomínio do sexo masculino (59%). Ocorreu redução estatisticamente significativa no peso, índice de massa corpórea, colesterol total, glicemia de jejum e hemoglobina glicada ($p < 0,05$). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicerídeos, creatinina, depuração de creatinina, microalbuminúria e proteinúria de 24h ($p > 0,05$). **CONCLUSÃO:** Os presentes dados sugerem que a cirurgia de derivação do intestino proximal, além da perda de peso, favorece o controle do diabetes *mellitus* tipo 2. Estudos com maior seguimento e número de pacientes são necessários

para melhor definição do papel da cirurgia metabólica no tratamento do diabetes.

Descritores: Diabetes *mellitus* tipo 2/metabolismo; Diabetes *mellitus* tipo 2/cirurgia; Nefropatias diabéticas/cirurgia; Derivação gástrica; Anatomose cirúrgica.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Type 2 diabetes mellitus is the leading cause of end-stage renal disease worldwide. Initial treatment in the progression of diabetic nephropathy includes strict control of hyperglycemia, hyperfiltration and arterial hypertension. Certain operations involving intestinal diversions improve glucose homeostasis. The objective of this study is to evaluate the effects of metabolic surgery in diabetes mellitus type 2 patients. **METHODS:** This is a retrospective study. We reviewed medical records of 17 diabetic patients who had undergone laparoscopic duodenal-jejunal exclusion. To compare the variables Student *t* and Wilcoxon tests were used. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant. **RESULTS:** Patients mean age was 52.1 ± 3.5 years and 59% of them were male. There was a statistical significant decrease in weight, body mass index, total cholesterol, fasting glucose and glycosylated hemoglobin ($p < 0.05$). However, there was no statistical significant difference in levels of HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, creatinine, creatinine clearance, microalbuminuria and proteinuria ($p > 0.05$). **CONCLUSION:** Our data suggest that laparoscopic duodenal-jejunal exclusion, in addition to weight loss, favors glycemic control in type 2 diabetes. Studies with longer follow-up and a larger number of patients are necessary to better define the role of metabolic surgery in the treatment of diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus, type 2/metabolism; Diabetes mellitus, type 2/surgery; Diabetic nephropathies/surgery; Gastric by-pass; Surgical anastomosis.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) pode ser definido como uma doença crônica caracterizada pela deficiência na produção de insulina pelo pâncreas, ou pela resistência periférica à sua ação; resultando em hiperglicemia⁽¹⁾. O DM pode ser classificado conforme sua etiologia em DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional (DMG), dentre outras formas específicas de diabete. O DM2 é causado pela combinação entre resistência à ação da insulina, deficiência relativa da secreção insulínica e aumento da produção hepática de glicose. O sobrepeso e a obesidade estão fortemente as-

1. Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Faculdade de Medicina; Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel, PR, Brasil.
2. Universidade Estadual de Londrina. Londrina, PR, Brasil.
3. Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Faculdade de Medicina. Cascavel, PR, Brasil.
4. Faculdade de Medicina Assis Gurgacz. Cascavel, PR, Brasil
5. Hospital Vita. Cascavel, PR, Brasil.
6. Pontifícia Universidade Católica de Curitiba. Curitiba, PR, Brasil.

Apresentado em 17 de julho de 2012.

Aceito para publicação em 04 de julho de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dr. Luis Alberto Batista Peres
R. São Paulo, 769/901 – Centro
85801-020 Cascavel, PR, Brasil.
E-mail: peres@certto.com.br

sociados com o desenvolvimento do DM2 e podem ser os maiores responsáveis pela sua crescente pandemia⁽²⁾. Além disso, a crescente urbanização, o envelhecimento das populações, e a diminuição da prática de atividades físicas também estão contribuindo para o aumento na incidência do DM mundialmente⁽²⁾.

Em todo o mundo, 285 milhões de pessoas têm DM2⁽³⁾. Espera-se que a sua prevalência em países desenvolvidos aumente em 27% na população adulta, e que a prevalência em países em desenvolvimento aumente em 42%. Isto pode representar um aumento de 170% no número de diabéticos até 2025⁽²⁾. A abordagem terapêutica atual utiliza um conjunto de intervenções no estilo de vida associadas ao tratamento farmacológico com o objetivo de prevenir e controlar a hiperglicemia. Além de garantir o fornecimento adequado de glicose para os tecidos, o tratamento do DM tenta diminuir a probabilidade de que os tecidos do corpo sejam prejudicados pela hiperglicemia⁽⁴⁾. Em geral, os efeitos prejudiciais da hiperglicemia são separados em complicações macrovasculares (doença das artérias coronárias, doença arterial periférica e acidente vascular encefálico) e complicações microvasculares (nefropatia, neuropatia e retinopatia)⁽⁴⁾.

A lesão renal causada pelo DM tem início com uma fase de hiperfiltração glomerular; que evolui para uma “fase silenciosa” associada à excreção normal de albumina ou episódios intermitentes de microalbuminúria. O próximo estágio é caracterizado pela presença de microalbuminúria, que evolui para a proteinúria clínica detectável, e finalmente doença renal crônica terminal (DRCT)⁽⁵⁾. Considerando a patogênese da nefropatia diabética (ND), o seu tratamento inicial deve ser o controle estrito da hiperglicemia e da hipertensão arterial⁽⁶⁾.

A ND é a principal causa de insuficiência renal crônica (IRC) terminal nos Estados Unidos⁽⁷⁾. Estudos realizados mostraram aumento na prevalência da ND como causa de IRC, e elevada mortalidade deste grupo quando comparado aos não diabéticos. A prevalência de DM como causa de IRC terminal foi de 24,6% no período de 2000 a 2005. A sobrevivência em cinco anos em pacientes renais crônicos diabéticos foi de 18,5% enquanto nos pacientes não diabéticos foi de 58,8%^(8,9). A ND é considerada a principal causa de morbidade e mortalidade associada ao DM⁽⁶⁾. A microalbuminúria é considerada um fator de risco para doença macrovascular em indivíduos com ou sem diabetes⁽⁵⁾.

O tratamento cirúrgico da obesidade vem sendo realizado para melhor controle das anormalidades metabólicas em pacientes com DM2. A cirurgia bariátrica (CB) tem mostrado impacto sobre a redução das comorbidades, podendo reverter o DM, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a dislipidemia⁽¹⁰⁾. A terminologia cirurgia bariátrica mostra que o principal objetivo da intervenção é a perda de peso, enquanto a cirurgia metabólica (CB) é focada na melhora de uma disfunção metabólica, em particular, o diabetes^(11,12).

A CB teve seu início durante a década de 1950 quando a cirurgia de desvio jejunoileal passou a ser realizada com o objetivo de controle do peso⁽¹³⁾. Fried et al. observaram que os pacientes submetidos à derivação biliopancreática apresentavam resolução completa da hiperglicemia e DM2, mantendo-se euglicêmicos com uma dieta sem restrições e sem uso de fármacos hipoglicemiantes⁽¹⁴⁾. Estudos defenderam que alterações hormonais são as responsáveis pelo efeito benéfico no tratamento do DM2 independente da perda de

peso. Com o surgimento destes novos conceitos foram desenvolvidos novos procedimentos cirúrgicos com o objetivo de controle do DM2 sem significante perda de peso^(15,16).

Rubino et al.⁽¹²⁾ demonstraram em modelos de ratos diabéticos que ao evitar o contato do alimento com a mucosa duodenal pode ocorrer resolução do DM2. A adaptação clínica deste achado ocorreu com a realização dos procedimentos de derivação duodeno jejunal de Cohen et al.⁽¹⁷⁾ e Ramos et al.⁽¹⁶⁾ e com a gastrectomia em manga com interposição ileal de De Paula et al.^(15,18). Em 2007, a *American Society for Bariatric Surgery* e a *International Federation for the Surgery of Obesity* incluíram o termo *Metabolic* em seus nomes demonstrando a importância e o potencial da CB⁽¹⁵⁾.

Estudos demonstraram que a perda de peso está associada à melhora da função renal em indivíduos obesos com ou sem doença renal. Isto ocorre devido à redução da proteinúria, redução da hiperfiltração glomerular, diminuição da inflamação, melhora do controle pressórico e do controle glicêmico⁽¹⁹⁾. Isto também foi evidenciado nos pacientes submetidos à CB que apresentaram drástica redução no peso⁽²⁰⁾.

Os objetivos deste trabalho foram avaliar o impacto nas alterações metabólicas e na função renal em pacientes diabéticos tipo 2 submetidos à CM pela técnica de derivação do intestino proximal.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo, analisando-se os prontuários de 17 pacientes submetidos à cirurgia de derivação do intestino proximal para tratamento do DM2 no Hospital Universitário do Oeste do Paraná no período de junho de 2009 a setembro de 2010, utilizando dados coletados antes da cirurgia e na última avaliação ambulatorial disponível.

A cirurgia foi realizada utilizando a videolaparoscopia. Foi utilizada a técnica de derivação do intestino proximal, realizando a anastomose duodeno-jejunal látero-lateral a 250 cm da válvula ileocecal. Foram registrados os seguintes dados: nome, sexo, idade, tempo de diagnóstico de DM2, necessidade de insulino-terapia, comorbidades, tempo de acompanhamento no pós-operatório, necessidade de tratamento farmacológico após a cirurgia, peso e índice de massa corpórea (IMC) antes e após a cirurgia, exames laboratoriais antes da cirurgia e após o seguimento, incluindo creatinina sérica, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, microalbuminúria, proteinúria de 24h, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides. Os dados foram armazenados em banco de dados do programa Microsoft Excel. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão e comparadas pelos testes *t* de Student e Wilcoxon. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem.

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Instituição, parecer nº 520/2008. Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

Foram avaliados 17 pacientes, sendo 10 do sexo masculino (58,8%) do sexo masculino, com média de idade de 52,1 ± 3,5

anos (variando de 33 a 68 anos). O tempo médio de seguimento foi de 10,1 meses. A tabela 1 apresenta os dados demográficos e as características dos pacientes.

Tabela 1 – Características demográficas e características basais dos 17 pacientes submetidos à cirurgia de derivação do intestino proximal

Variáveis	%	
Idade (média em anos)	52,2	
Sexo		
Masculino	10	58,8
Feminino	7	41,2
Tempo de diagnóstico de DM (média em anos)	9,2	
Insulinodependentes antes da cirurgia	7	41,2
Nefropatia diabética	4	23,5
Proteinúria nefrótica	1	5,9
Comorbidades	10	58,8
Hipertensão arterial	9	52,9
Tempo de seguimento no pós-operatório (média em meses)	10,1	
Necessidade de tratamento farmacológico para DM no pós-operatório	5	29,4

DM = diabetes *mellitus*.

Quanto às alterações observadas após a cirurgia, a tabela 2 apresenta a comparação destes dados. Quando se compararam os dados antes e após a cirurgia observou-se redução no peso, IMC, colesterol total, glicemia de jejum e hemoglobina glicada ($p < 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicérides, creatinina sérica, depuração de creatinina, microalbuminúria e proteinúria de 24h ($p > 0,05$).

Tabela 2 – Comparação do peso, índice de massa corpórea e dos parâmetros laboratoriais antes e após a realização da cirurgia de derivação do intestino proximal

Variáveis	Antes	Depois	Valor de p
Peso	82,1 ± 3,2	72,4 ± 5,5	< 0,001*
Índice de massa corpórea	28,2 ± 2,1	24,8 ± 0,7	< 0,001†
Glicemia de jejum	192,1 ± 30,9	141,3 ± 45,9	0,008*
Hemoglobina glicada	9,3 ± 2,2	7,0 ± 0,9	0,003*
Colesterol total	184,6 ± 43,4	159,6 ± 46,7	0,008†
Colesterol-HDL	39,3 ± 7,2	34,7 ± 9,4	0,060†
Colesterol-LDL	100,9 ± 35,8	91,4 ± 36,8	0,060†
Triglicérides	249,2 ± 232,1	173,3 ± 100,6	0,084†
Creatinina	0,82 ± 0,15	0,79 ± 0,11	0,069*
Depuração de creatinina	122,8 ± 47,1	118,1 ± 12,0	0,687†
Microalbuminúria	201,7 ± 406,6	211,8 ± 404,5	0,263†
Proteinúria de 24h	340,6 ± 726,6	348,4 ± 788,8	0,753†

*Teste *t* de Student para amostras dependentes; † Teste de Wilcoxon para amostras dependentes.

DISCUSSÃO

Nos últimos anos, foram descritos na literatura procedimentos cirúrgicos para o tratamento do DM em pacientes obesos e não obesos, entre eles a derivação do intestino proximal⁽¹⁶⁾. Observou-se redução significativa nos valores de hemoglobina glicada e glicemia de jejum, caracterizando uma melhora no controle glicê-

mico destes pacientes, o que coincide com os dados da literatura. Cohen et al.⁽¹⁷⁾ ao descreverem a primeira derivação duodeno-jejunal para o tratamento do DM2 demonstraram a normalização da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada nos dois pacientes estudados. De Paula et al.⁽¹⁸⁾ utilizaram a técnica de interposição ileal laparoscópica no tratamento do DM2 com sucesso, sendo que, 31,9% dos pacientes apresentaram normalização da glicemia de jejum, enquanto aproximadamente 95,7% apresentaram normalização da hemoglobina glicada.

Existem diversas hipóteses que tentam explicar os mecanismos de resolução do DM por meio da CB, entre eles: perda de peso, redução na ingesta calórica, disabsorção, a chegada de nutrientes no intestino distal precocemente e a exclusão do intestino proximal⁽²¹⁾. De acordo com a “hipótese do intestino distal” a chegada rápida dos nutrientes ao intestino distal aumenta o estímulo às células-L resultando no aumento da secreção de hormônios que melhoram a secreção de insulina e/ou sua ação, e consequentemente reduzem a glicemia⁽¹²⁾. Estes hormônios também conhecidos como incretinas seriam o *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e *peptide tyrosine tyrosine* (PYY)⁽²²⁾. Entre as diversas ações do GLP-1 estão: inibição do esvaziamento gástrico, da secreção ácida gástrica e da secreção de glucagon; indução da saciedade e da expansão da massa de células-β secretoras de insulina⁽²³⁾.

A “hipótese do intestino proximal”, ou “teoria da anti-incretina” propõe que um hormônio ou grupo de fatores é produzido pelo intestino delgado proximal para regular a ação das incretinas, resultando na manutenção da homeostase da glicose. Consequentemente, uma disfunção no sistema incretina/anti-incretina, por exemplo, um excesso de anti-incretina resultaria na redução da secreção de insulina, redução na ação da insulina e depleção de células-β levando ao DM2. A correção desta disfunção no sistema anti-incretina pela exclusão duodenal explicaria a resolução no DM2 após a cirurgia de derivação intestinal⁽²¹⁾.

Em relação ao perfil lipídico, no presente estudo, somente a redução no colesterol total apresentou resultado estatisticamente significativo, contrastando com dados de De Paula et al. que mostraram redução nos níveis de triglicérides e de colesterol-LDL e aumento nos níveis de colesterol-HDL⁽¹⁸⁾.

Os valores de creatinina, depuração de creatina, microalbuminúria e proteinúria de 24h também não apresentaram redução estatisticamente significativa, diferentemente do que a literatura mostra. De Paula et al. observaram melhora da função renal em seus pacientes no pós-operatório⁽¹⁸⁾. Navarro-Díaz et al.⁽²⁴⁾ mostraram melhora importante na função renal em pacientes submetidos à CB com redução drástica de peso em 24 meses. Navaneethan et al.⁽²⁰⁾ mostraram redução na excreção urinária de albumina e na creatinina sérica em pacientes obesos mórbidos e diabéticos submetidos à derivação gástrica em Y-de-Roux. Enquanto, Pérez et al.⁽²⁵⁾ relataram o caso de um paciente diabético e obeso mórbido que estava em tratamento para ND com inibidores da enzima cardioversora da angiotensina (IECA) sem resultados satisfatórios, evoluindo com resolução da ND após a cirurgia de derivação gástrica em Y-de-Roux.

No entanto os trabalhos não são uniformes quanto às técnicas cirúrgicas e tempo de seguimento para avaliação destes resultados. Os presentes dados são ainda parciais e futuros estudos devem ser realizados para avaliar se a CB é capaz de retardar a progressão ou

reverter a ND. Serão necessários estudos controlados com número maior de pacientes para obter esta resposta.

As limitações deste estudo incluem o fato de ser retrospectivo, mas os dados foram registrados pela mesma equipe que atendeu os pacientes ao longo de todo o período, minimizando o risco de erros. Estudos futuros com número de paciente e maior tempo de seguimento serão necessários para avaliar o real impacto da CB em pacientes com DM2.

CONCLUSÃO

Os dados sugerem que a cirurgia de derivação do intestino proximal, além da perda de peso, favorece o controle do DM2 e melhora o perfil lipídico. Futuros estudos serão necessários para avaliar se pode ocorrer melhora na função renal neste grupo de pacientes submetido à CB.

REFERÊNCIAS

- Joshi SK, Shrestha S. Diabetes mellitus: a review of its associations with different environmental factors. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2010;8(29):109-15. Review.
- Mineharu Y, Koizumi A, Wada Y, Iso H, Watanabe Y, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Inaba Y, Toyoshima H, Kondo T, Tamakoshi A; JACC study Group. Coffee, green tea, black tea and oolong tea consumption and risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese men and women. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(3):230-40.
- Buse JB. Type 2 diabetes mellitus in 2010: individualizing treatment targets in diabetes care. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(2):67-8.
- Mukohda M, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Exploring mechanisms of diabetes-related macrovascular complications: role of methylglyoxal, a metabolite of glucose on regulation of vascular contractility. *J Pharmacol Sci*. 2012;118(3):303-10. Review.
- Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(3):246-57. Review.
- Choudhury D, Tuncel M, Levi M. Diabetic nephropathy -- a multifaceted target of new therapies. *Discov Med*. 2010;10(54):406-15. Review.
- Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(1):28-41. Review.
- Peres LA, Biela R, Hermann M, Matsuo T, Ann HK, Camargo MT, et al. Estudo epidemiológico da doença renal crônica terminal no Oeste do Paraná: uma experiência de 878 casos atendidos em 25 anos
- Peres LA, Matsuo T, Delfino VD, Peres CP, Almeida Netto JH, Ann HK, et al. [Increase in prevalence of diabetes mellitus as a cause of dialytic end-stage renal disease: analysis of 20 years in the west region of Paraná]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(1):111-5. Portuguese.
- Umeda LM, Silva EA, Carneiro G, Arasaki CH, Geloneze B, Zanella MT. Early improvement in glycemic control after bariatric surgery and its relationships with insulin, GLP-1, and glucagon secretion in type 2 diabetic patients. *Obes Surg*. 2011;21(7):896-901.
- Shukla AP, Ahn SM, Patel RT, Rosenbaum MW, Rubino F. Surgical treatment of type 2 diabetes: the surgeon perspective. *Endocrine*. 2011;40(2):151-61. Review.
- Rubino F, R'bib SL, del Genio F, Mazumdar M, McGraw TE. Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(2):102-9. Review.
- Ashrafian H, Bueter M, Ahmed K, Suliman A, Bloom SR, Darzi A, et al. Metabolic surgery: an evolution through bariatric animal models. *Obes Rev*. 2010;11(12):907-20. Review.
- Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svachina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35kg/m2: an integrative review of early studies. *Obes Surg*. 2010;20(6):776-90. Review.
- Buchwald H. Metabolic surgery: a brief history and perspective. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(2):221-2.
- Ramos AC, Galvão Neto MP, de Souza YM, Galvão M, Murakami AH, Silva AC, et al. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI<30 kg/m2 (LBMI). *Obes Surg*. 2009;19(3):307-12.
- Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, Correa JL, Rubino F. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22-34 kg/m2: a report of 2 cases. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3(2):195-7.
- DePaula AL, Macedo AL, Mota BR, Schraibman V. Laparoscopic ileal interposition associated to a diverted sleeve gastrectomy is an effective operation for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 21-29. *Surg Endosc*. 2009;23(6):1313-20.
- Schuster DP, Teodorescu M, Mikami D, Foreman K, Rogers P, Needleman BJ. Effect of bariatric surgery on normal and abnormal renal function. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(4):459-64.
- Navaneethan SD, Kelly KR, Sabbagh F, Schauer PR, Kirwan JP, Kashyap SR. Urinary albumin excretion, HMW adiponectin, and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010;20(3):308-15.
- Moo TA, Rubino F. Gastrointestinal surgery as treatment for type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(2):153-8.
- Murr M, Rafiei A, Ajami H, Fakhry TK. Overview of emerging concepts in metabolic surgery. *Perm J*. 2010;14(3):57-62.
- de Carvalho CP, Marin DM, de Souza AL, Pareja JC, Chaim EA, de Barros Mazon S, et al. GLP-1 and adiponectin: effect of weight loss after dietary restriction and gastric bypass in morbidly obese patients with normal and abnormal glucose metabolism. *Obes Surg*. 2009;19(3):313-20.
- Navarro-Díaz M, Serra A, Romero R, Bonet J, Bayés B, Homs M, et al. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S213-7.
- Pérez G, Devaud N, Escalona A, Downey P. Resolution of early stage diabetic nephropathy in an obese diabetic patient after gastric bypass. *Obes Surg*. 2006;16(10):1388-91.

Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes internados com leishmaniose visceral em hospital de referência*

Epidemiological and clinical characteristics of patients with visceral leishmaniasis in a reference hospital

Marco Aurélio de Oliveira Góes¹, Verônica de Lourdes Sierpe Jeraldo²

*Recebido do Hospital de Urgência de Aracaju. Aracaju, SE, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A leishmaniose visceral é uma parasitose sistêmica, de ampla distribuição geográfica, endêmica no Brasil, e presente nas cinco regiões do país. Nos últimos anos verificou-se intenso processo de urbanização da endemia e aumento da letalidade. O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas e epidemiológicas de pacientes internados com leishmaniose visceral. **MÉTODOS:** Realizou-se estudo epidemiológico descritivo. Foram analisados todos os pacientes internados com diagnóstico de leishmaniose visceral em hospital de referência em Sergipe no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2011. **RESULTADOS:** Foram internados 186 pacientes com leishmaniose visceral, sendo que 64,5% residiam na zona urbana. Houve predomínio do sexo masculino (71,5%) e nas faixas etárias de 1 a 4 anos (31,2%) e de 20 a 39 anos (24,2%). As manifestações clínicas mais frequentes foram: febre (99,5%), esplenomegalia (98,9%), hepatomegalia (93,0%) e fraqueza (88,2%). O critério de confirmação foi clínico-laboratorial em 92,5%. A taxa de letalidade geral no período foi de 9,7%, sendo mais acentuada em pessoas com mais de 60 anos (60%). **CONCLUSÃO:** Além de possibilitar o conhecimento sobre a leishmaniose visceral na população estudada, podem-se observar características clínicas e epidemiológicas relacionadas à sua letalidade.

Descritores: Leishmaniose visceral/epidemiologia; Letalidade; Hospitais públicos.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Visceral leishmaniasis is a systemic disease, of extensive geographic distribution, endemic in Brazil, and present in the five regions of the country. In recent years an intense process of urbanization of this endemic disease, and increase of the lethality have been observed. The objective of this study is to describe the clinical and epidemiological characteristics of patients with visceral leishmaniasis. **METHODS:** An epidemiological descriptive study was conducted. All patients admitted with diagnosis of visceral leishmaniasis in a reference hospital between January 2007 and December 2011 were evaluated. **RESULTS:** A hundred and eighty six patients with visceral leishmaniasis had been admitted, with 64.5% inhabiting the urban areas. There prevalence was on male individuals (71.5%) and in children from 1 to 4 years of age (31.2%) and in young adults aged 20 to 39 years (24.2%). The more frequent clinical manifestations were: fever (99.5%), splenomegaly (98.9%), hepatomegaly (93.0%) and weakness (88.2%). The diagnosis was confirmed by laboratory tests in 92.5%. The mean case-fatality rate in the period was 9.7%, being higher in people over 60 years (60%). **CONCLUSION:** In addition to allowing knowledge on the visceral leishmaniasis in the studied population, clinical and epidemiological characteristics related to lethality for visceral leishmaniasis can be observed.

Keywords: Visceral leishmaniasis/epidemiology; Lethality; Hospitals, public.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é endêmica em 88 países de áreas tropicais e subtropicais de quatro continentes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima cerca de 500.000 casos novos por ano e mais de 50.000 óbitos por LV no mundo. Os principais focos estão no sudoeste asiático, no oeste da África e na América Latina⁽¹⁾.

Foram notificados, entre 1990 e 2006, 50.060 casos de LV no Brasil, representando cerca de 90% dos casos do continente americano no período⁽²⁾. Atualmente, a LV está distribuída nas cinco regiões do país (Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sul e Sudeste), embora a região Nordeste ainda concentre cerca da metade dos casos. Destacam-se algumas alterações no seu comportamento epidemiológico nas últimas décadas, sendo responsável por

1. Hospital de Urgência de Sergipe. Aracaju, SE, Brasil.

2. Universidade Tiradentes; Laboratório de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Instituto de Tecnologia e Pesquisa. Aracaju, SE, Brasil.

Apresentado em 12 de novembro de 2012.

Aceito para publicação em 09 de abril de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dr. Marco Aurélio de Oliveira Góes

Avenida Deputado Sílvio Teixeira, 691/503 – Jardins

49025-100 Aracaju, SE, Brasil.

E-mail: marco.goes@saude.se.gov.br

epidemias urbanas em várias cidades e apresentando o caráter oportunista em pessoas portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV)^(3,4).

No processo de urbanização da LV, além das modificações ambientais causadas por ações antrópicas e da migração de populações rurais para as periferias urbanas, observa-se uma constante adaptação ao peridomicílio do *Lutzomyia longipalpis*, o principal vetor responsável pela transmissão da doença^(4,5).

Na última década, apesar da evolução dos recursos de tratamento intensivo e das rotinas estabelecidas para o tratamento específico da LV, constatou-se aumento na letalidade da doença nas diversas regiões do País, sendo o diagnóstico tardio um dos principais fatores apontado. No Brasil, a letalidade aumentou de 3,4%, em 1994, para 5,7%, em 2009, o que representou incremento de 67,6%⁽⁶⁾.

Em Sergipe, a LV foi descrita pela primeira vez por Evandro Chagas (1932). Entre 1932 e 1957, dos 330 casos registrados no Brasil, 8,7% eram de origem sergipana⁽⁷⁾. Em 1983, constatou-se que o vetor *L. longipalpis* encontrava-se em 38 municípios e distribuídos em todas as regiões do estado. No período de 1972 a 1998 foram notificados 1874 casos de LV em Sergipe, distribuídos em 67 dos 75 municípios. Na década de 1970, ocorreram 179 casos, provenientes de 37 municípios. Nas décadas seguintes observou-se aumento progressivo do número de casos de LV em todas as regiões do estado⁽⁷⁾. De 1999 a 2006 foram notificados 433 casos de LV em Sergipe, até o ano de 2003 há uma tendência de diminuição no número de casos, mas a partir de então a incidência tem aumentado⁽⁸⁾.

Apesar da endemicidade da LV no estado de Sergipe, observa-se uma lacuna no conhecimento, principalmente em relação às características dos pacientes que necessitam internação e de aspectos relacionados ao óbito.

O objetivo deste estudo foi descrever aspectos clínicos e epidemiológicos da LV em pacientes internados em hospital de referência no estado de Sergipe.

MÉTODOS

O estudo foi realizado no Hospital de Urgência de Sergipe (HUSE), que constitui uma referência para o diagnóstico e tratamento de LV. O HUSE está localizado no município de Aracaju, capital do estado de Sergipe.

Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo descritivo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Núcleo Hospitalar de Epidemiologia do HUSE, dos casos de LV internados de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2011.

Os dados foram extraídos do SINAN com a utilização do aplicativo TABWIN (DATASUS). Foi utilizado o *software* EPI INFO 6.0 para a análise estatística dos dados.

O estudo baseia-se em dados secundários, não havendo qualquer possibilidade de dano de ordem física ou moral para nenhum grupo de população e/ou indivíduo, respeitando-se a confidencialidade e o anonimato dos sujeitos notificados nos SINAN, que compõe o banco de dados. A pesquisa observou as recomendações da Resolução 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde, sendo aprovada pelo Comitê de Ética UFS/SE com o parecer nº 143.953.

RESULTADOS

Durante o período estudado foram internados 186 pacientes com LV no HUSE, correspondendo a 56,2% dos casos notificados no estado de Sergipe. Entre os casos, 22 (13,0%) eram residentes em estados vizinhos (Bahia e Alagoas). Dos 164 casos autóctones de Sergipe, 63 (38,4%) residia em Aracaju, sendo os demais de outros 36 dos 75 municípios sergipanos. Constatou-se que 64,5% eram originários de zona urbana; 27,4% de zona rural; e, 8,1% da zona periurbana.

A idade dos pacientes internados com LV variou de um mês a 81 anos, com média de 19 anos. A maior concentração de casos ocorreu em crianças de 1 a 4 anos (31,2%) e em adultos de 20 a 39 anos (24,2%), havendo predomínio do sexo masculino (71,5%). A média de idade no sexo masculino foi maior (22,8) em relação ao sexo feminino (9,6). Com aumento da faixa etária houve aumento da participação do sexo masculino, que concentrava 54,7% dos casos em crianças de até 9 anos, passando a representar 86,4% a partir dos 10 anos de idade (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos casos de leishmaniose visceral.

Faixa etária (anos)	Masculino		Feminino		Total		Letalidade	
	n	%	n	%	n	%	Óbitos	%
< 1	3	2,3	3	5,7	6	3,2	1	16,7
1-4	31	23,3	27	50,9	58	31,2	1	1,7
5-9	13	9,8	9	17,0	22	11,8	0	0,0
10-19	19	14,3	5	9,4	24	12,9	3	12,5
20-39	39	29,3	6	11,3	45	24,2	6	13,3
40-59	23	17,3	3	5,7	26	14,0	4	15,4
60 ou mais	5	3,8	0	0,0	5	2,7	3	60,0
Total	133	100,0	53	100,0	186	100,0	18	9,7

As manifestações clínicas mais frequentes foram: febre (99,5%), esplenomegalia (98,9%), hepatomegalia (93,0%), fraqueza (88,2%) e emagrecimento (85,5%). Além disso, 48 pacientes (25,8%) apresentavam à admissão quadro infeccioso associado, 35 pacientes (18,8%) fenômenos hemorrágicos e 34 pacientes (18,3%) icterícia (Tabela 2). O diagnóstico foi estabelecido em média 53 dias após o aparecimento dos primeiros sintomas.

Tabela 2 – Frequência das manifestações clínicas e letalidade em pacientes portadores de leishmaniose visceral

Manifestações clínicas	Casos (186)		Óbitos (18)		Valor de p
	n	%	n	%	
Febre	185	99,5	18	9,7	> 0,05
Emagrecimento	159	88,5	16	10,1	> 0,05
Esplenomegalia	184	98,9	18	9,8	> 0,05
Hepatomegalia	173	93,0	17	9,8	> 0,05
Palidez	146	78,5	14	9,6	> 0,05
Fraqueza	164	88,2	17	10,4	> 0,05
Edema	74	39,8	13	17,6	0,003
Icterícia	34	18,3	10	29,4	0,00001
Fenômenos Hemorrágicos	35	18,8	10	28,6	0,00002
Quadro infeccioso	50	26,9	10	20,0	0,003
Tosse	138	74,2	16	11,6	> 0,05

No período estudado houve registro de apenas um caso de coinfeção com HIV, no entanto, em 38 (20,4%) pacientes a situação sorológica para o HIV era desconhecida.

O critério de confirmação foi clínico-laboratorial em 92,5% dos casos de LV internados. A reação de imunofluorescência indireta (RIFI) foi realizada em 174 pacientes, sendo positiva (titulação maior ou igual a 1/80) em 83,9% (146). O exame parasitológico, através da microscopia direta do aspirado de medula óssea foi realizado em 54 dos pacientes com positividade de 66,7% (36). A confirmação de 7,5% (14) casos foi baseada apenas em parâmetros clínicos e epidemiológicos.

O tratamento inicial foi realizado com antimoniato pentavalente (Glucantime®) em 79,6% dos casos, seguido pelo anfotericina B desoxicolato (17,7%) e anfotericina B lipossomal (1,1%). Quatro pacientes evoluíram para óbito antes do início do tratamento específico.

Ocorreram 18 óbitos, sendo a taxa de letalidade geral no período 9,7%. A letalidade foi menor no sexo feminino (5,7%) em relação ao masculino (11,3%). A média de idade nos pacientes que evoluíram para óbito foi de 35,6 anos enquanto dos que evoluíram para cura foi 17,2 anos. A letalidade foi menor em crianças de zero a 9 anos (2,3%), e significativamente maior em pacientes com 40 anos ou mais (22,6%), sendo mais acentuada em pessoas com mais de 60 anos (60%) (Tabela 1).

Nos pacientes que apresentavam icterícia a letalidade foi de 29,4%, enquanto nos que não apresentaram foi de 5,4% ($p < 0,05$). Nos que apresentavam fenômenos hemorrágicos a letalidade foi de 28,6% *versus* 5,3% ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

A urbanização da LV está bem documentada na literatura em várias localidades brasileiras, como se observa nessa casuística, onde 64,5% dos pacientes foram provenientes de área urbana, sendo 38,4% da própria capital do estado, o município de Aracaju^(9,10). Estudo realizado entre 1999 e 2008, encontrou casos de LV humana e canina em todas as regiões da capital sergipana⁽¹¹⁾.

A suscetibilidade humana a LV é fato bem conhecido, podendo atingir ambos os sexos e todas as faixas etárias. Assim como verificado por outros autores, houve predomínio da doença no sexo masculino (71,5%)^(9,12). A diferença entre os sexos aumentou com a faixa etária, não havendo diferença entre os sexos em crianças de até 9 anos de idade, fato observado em estudos com população pediátrica^(13,14). Considerando que a infecção pode ocorrer em ambos os sexos, a maior suscetibilidade masculina tem sido atribuída principalmente a fatores comportamentais (atividades de trabalho e lazer com maior exposição), mas também têm sido considerados fatores genéticos e hormonais^(12,13). Na Espanha, estudo avaliando pacientes internados com leishmaniose, identificou que a maioria era do sexo masculino (73%), com idade média de 33,5 anos⁽¹⁵⁾. As razões para o maior adoecimento em crianças têm sido atribuídas à imaturidade da imunidade celular, associado desnutrição comum em áreas endêmicas e ao maior contato com animais domésticos infectados durante atividades recreativas^(5,13).

A letalidade por LV tem sido uma grande preocupação atual, principalmente pela sua expansão e urbanização. As informações

sobre a letalidade da LV têm variado nas diversas regiões do mundo, com taxas de 1,5% (93 óbitos em 6224 casos de LV entre 2004-2008) em Bangladesh, 2,4% (853/34918) na Índia e 6,2% (91/1477) no Nepal. Mas alguns estudos realizados nessas regiões, com investigação de óbitos, tem identificado que essas taxas de letalidade na realidade se aproximam de 20%, e que óbitos ocorrem sem que o paciente tenha acesso ao diagnóstico da doença. Estudo recente no Sudão estimou que 91% dos óbitos por calazar na região não tinham sido reconhecidos em vida, principalmente nas áreas de conflitos armados e de extrema pobreza⁽¹⁶⁾. No Brasil, a letalidade média nos últimos anos foi de 5,8%⁽⁶⁾. Estudos em diferentes localidades do país têm apresentado uma taxa de letalidade que varia de 4,4 a 10,2% em pacientes tratados⁽¹⁴⁾. Fatores como o diagnóstico tardio, presença de comorbidades e faixa etária têm sido considerados fatores de risco para o óbito. Observou-se neste estudo uma letalidade global de 9,7% nos pacientes internados (Tabela 1), acima da média nacional e também daquela relatada por alguns autores^(6,9,10). Mas algumas casuísticas tem encontrado maior letalidade em pacientes internados no Mato Grosso do Sul⁽¹⁵⁾ (18,4%) e em Belo Horizonte (13,1%)⁽¹⁷⁾. Em Aracaju, estudo anterior encontrou letalidade de 8,9%⁽¹¹⁾. Em estudos com pacientes internados na Espanha e em Uganda, apresentaram taxas de letalidade inferiores a 4%^(15,18).

A letalidade encontrada variou com a faixa etária, sendo a média de idade maior entre os pacientes que evoluíram para óbito (35,6 anos) em relação aos que evoluíram para cura (17,2 anos). Nas crianças de até 9 anos a letalidade foi de 2,3%, sendo maior em menores de um ano, semelhante a estudo com crianças internadas em Minas Gerais, onde 3,9% evoluíram para óbito⁽¹³⁾. A letalidade em crianças em estudo em Recife foi de 10%, e os principais fatores associados ao óbito foram a presença de infecções bacterianas (37%), presença de sangramentos (29%) e falência hepática (13%)⁽¹⁴⁾.

A letalidade foi significativamente maior pessoas com 40 anos ou mais (22,6%), especialmente em pessoas com 60 anos ou mais (60%), confirmando dados encontrados em outros estudos que apontam um risco aumentado em função do declínio imunológico, presença de comorbidades e aumento da toxicidade dos fármacos empregados no tratamento^(19,20). A letalidade em Belo Horizonte também foi maior em pacientes com 60 anos ou mais (24,4%). Fatores ligados ao óbito como edema, sangramentos, icterícia e idades maior ou igual a 60 anos⁽¹⁷⁾. Estudos em outras continentes tem encontrado uma maior letalidade em pacientes com idade ≥ 45 anos^(15,18,21).

Praticamente todos os casos apresentaram os principais sinais e sintomas da doença como, febre e hepatoesplenomegalia^(9,13,19,22,23). A esplenomegalia é um sinal clássico da LV, que pode levar a queixa de dor e distensão abdominal. Ela tem sido observada em 94 a 95% dos casos de LV. No Brasil, 95% dos seus portadores também demonstram perda de peso. Outras manifestações como tosse e/ou diarreia tem sido menos frequente⁽²⁴⁾. A presença dessas sintomatologias deve alertar o profissional de saúde para o diagnóstico da LV, pois o reconhecimento precoce e o tratamento oportuno são essenciais para o aumento da possibilidade de cura.

Neste estudo foram observados como sinais de mau prognóstico a presença de icterícia, fenômenos hemorrágicos, edema e quadro

infecioso associado, que quando presentes aumentaram significativamente o risco de evolução para o óbito (Tabela 2). Estudo em Belo Horizonte mostrou que na ocorrência de icterícia a letalidade foi de 51,9%. A presença de icterícia pode indicar lesão hepática, que em alguns casos de LV tem sido associada à necrose maciça no órgão⁽¹⁷⁾. Em crianças internadas em Recife as principais causas de óbito foram infecções bacterianas associadas, sangramentos de mucosa e falência hepática⁽¹⁴⁾.

O diagnóstico laboratorial da LV, ainda hoje é complexo, devendo-se associar, além dos sinais e sintomas, os achados laboratoriais inespecíficos (pan ou bicitopenia, hipoalbuminemia) e os exames específicos. O diagnóstico parasitológico apesar de permanecer como *gold standard*, pela sua alta especificidade, apresenta grande variação na especificidade. A sua sensibilidade tem sido maior em aspirado esplênico (93 – 99%) do que nos aspirados de medula óssea (52 – 86%). Apesar do relato de poucas complicações nos serviços onde são rotineiramente realizados, são técnicas invasivas, com necessidade de treinamento e habilidade técnica, além de estarem associadas a dor e potenciais riscos de complicações^(24,25).

Os exames parasitológicos, realizado através da microscopia direta do aspirado de medula óssea foi realizada em apenas 54 casos (29%), tendo uma positividade de 66,7%, tendo sido o critério para a confirmação de 36 dos casos (19,3%). Em outras casuísticas, o diagnóstico parasitológico confirmou de 63,2% a 73,5% dos casos^(10,12).

O exame sorológico através da reação de imunofluorescência indireta (RIFI) foi a principal técnica laboratorial utilizada no estudo, sendo responsável pela confirmação da grande maioria dos casos. Os exames sorológicos baseados na presença de uma resposta humoral específica são menos invasivos, sendo os mais utilizados a RIFI, o ELISA e o PCR (principalmente em ambiente ligada a pesquisa). A RIFI é a técnica laboratorial mais utilizada na rede laboratorial pública no Brasil, com sensibilidade de 96% e especificidade de 98%, mas exige a necessidade de uma estrutura laboratorial mínima⁽²⁵⁾. A RIFI tem variada sensibilidade em estudo multicêntrico no Brasil de 88% e especificidade de 81%⁽²⁵⁾.

Com o objetivo de facilitar o acesso ao diagnóstico laboratorial, mais recentemente tem sido desenvolvidos testes rápidos, como o que utiliza o antígeno rk39, que tem começado a ser utilizado no Brasil e que tem demonstrado boa sensibilidade e especificidade, além de rapidez e facilidade de execução. No Brasil, um estudo apresentou 93% de sensibilidade e 97% de especificidade⁽²⁾, assemelhando-se aos resultados de uma recente metanálise sobre o uso de teste rápido com o antígeno rK9 para o diagnóstico da LV humana com 13 estudos de diversas áreas endêmicas do mundo, que demonstrou uma sensibilidade de 92% e especificidade de 95%⁽²⁶⁾.

Pacientes com a coinfeção HIV/*Leishmania* tem apresentado taxas de cura mais baixas, maior risco de recidivas, assim como maior letalidade que os imunocompetentes⁽¹⁵⁾. Apesar de apenas um paciente ter a coinfeção com HIV, verificou-se que 20,3% dos pacientes com LV internados no HUSE não foram testados para HIV. A coinfeção pelo HIV tem sido descrita em 2 a 12% dos casos de LV no mundo. Em algumas regiões ela varia de 15 a 30%, como na Etiópia⁽¹⁾. Na Espanha cerca de um terço dos

pacientes internados com LV era também infectado pelo HIV⁽¹⁵⁾. No Brasil, de acordo com dados do SINAN o número de casos de coinfeção LV/HIV tem aumentado nos estados onde essa associação é notificada com maior frequência como no Maranhão (16,5%), Minas Gerais (14,8%), São Paulo (13,6%) e Mato Grosso do Sul (9,1%). Estes achados indicam o risco cada vez mais presente de uma superposição das áreas de riscos da LV e do HIV⁽⁴⁾. Os antimônios pentavalentes (SbV) permanecem como o principal fármaco para o tratamento da LV em diversas regiões do mundo, inclusive no Brasil, em tratamentos que duram de 20 a 30 dias, administrado por via parenteral. Cada vez mais tem sido ressaltada a sua potencial toxicidade, podendo levar a falência renal, pancreatite aguda, ou cardiotoxicidade que podem levar a morte⁽²¹⁾. Nos Estados Unidos e Europa mediterrânea a anfotericina B tem sido o fármaco de primeira linha para LV⁽²⁷⁾. Evidências clínicas têm demonstrado cada vez mais que pacientes acima de 45 anos de idade com LV possuem maior risco de óbitos ou de reações adversas mais graves durante o tratamento com SbV em relação aos mais jovens⁽²¹⁾.

Com o objetivo de diminuir a letalidade da LV no Brasil, o Ministério da Saúde (MS), tem implementado ações de vigilância e assistência ao paciente com LV. Os fármacos utilizados para o tratamento da LV são os SbV e a anfotericina B. A escolha de cada um deles deverá considerar a faixa etária, presença de gravidez e comorbidades. O SbV tem a vantagem de poder ser administrado à nível ambulatorial, o que diminui os riscos relacionados à internação, sendo a anfotericina B a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos SbV⁽⁶⁾.

Atualmente, duas apresentações de anfotericina B são disponibilizadas pelo MS: o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal, com eficácias terapêuticas similares. A anfotericina lipossomal tem sido recomendada em pacientes com insuficiência renal, pacientes com mais de 50 anos e transplantados (renais, cardíacos e hepáticos)⁽⁶⁾.

CONCLUSÃO

Apesar das limitações do estudo, inerente a utilização de dados de forma retrospectiva, o que limita a avaliação de algumas variáveis, evidencia que o diagnóstico oportuno e o adequado tratamento da LV ainda permanecem como um desafio para médicos e para os programas de controle.

Mesmo com esforços no controle de vetores e reservatórios, a LV encontra-se em rápida expansão territorial, acometendo indivíduos de diferentes grupos de idades. Além das medidas de vigilância epidemiológica e entomológica, com a expansão dessa endemia torna-se necessário que os médicos, principalmente, os que trabalham da atenção primária à saúde e na rede de urgência e emergência estejam alertas e treinados para o reconhecimento dos sinais e sintomas da doença e o início oportuno de tratamento adequado.

AGRADECIMENTOS

A equipe no Núcleo Hospitalar de Epidemiologia do Hospital de Urgência de Sergipe pela cooperação em acesso aos dados.

REFERÊNCIAS

- WHO. Report of the Fifth Consultative Meeting on Leishmania/HIV Coinfection [Internet]; 2007. Addis Ababa: Etiópia 0–22 March 2007 [cited 2013 Aug 10]. Addis Ababa: Etiópia. Available from: http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis_hiv_coinfection5.pdf
- Romero GA, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in latin america-a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(1):e584. Review.
- Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: Leishmaniose visceral [Internet], 2009. [citado 2013 Ago 12]. Brasília (DF); 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_vigilancia_epidemiologia_2010_web.pdf
- Maia-Elkhoury AN, Alves WA, Sousa-Gomes ML, Sena JM, Luna EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad Saude Publica*. 2008;24(12):2941-7.
- Gontijo CM, Melo MN. [Visceral Leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and prospects]. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7(3):338-48. Portuguese.
- Brasil. Ministério da Saúde. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade [Internet]. 2011. [citado 2013 Ago 12]. Brasília (DF); 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf
- Tavares LM, Tavares ED. Incidência, distribuição geográfica e aspectos ambientais das áreas endêmicas da leishmaniose visceral em Sergipe. *Inf epidemiol SUS*. 1999;8(1):47-52.
- Góes MAO, Jeraldo VLS, Melo CM. Situação atual da epidemiologia da leishmaniose visceral em Sergipe. In: *Anais do VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia*. *Rev Bras Epidemiol*. 2008; Número especial (versão eletrônica), Porto Alegre.
- Albuquerque PL, Silva Júnior GB, Freire CC, Oliveira SB, Almeida DM, Silva HF, et al. Urbanization of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(4):330-3.
- Silva AR, Tauil PL, Cavalcante MN, Medeiros MN, Pires BN, Gonçalves EG. [Epidemiological situation of visceral leishmaniasis on the Island of São Luís, State of Maranhão]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(4):358-64. Portuguese.
- Góes MA, de Melo CM, Jeraldo Vde L. Time series of visceral leishmaniasis in Aracaju, state of Sergipe, Brazil (1999 to 2008): human and canine aspects. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(2):298-307. English, Portuguese.
- Alvarenga DG, Escalda PM, Costa AS, Monreal MT. [Visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(2):194-7.
- Xavier-Gomes LM, Costa WB, Prado PF, Oliveira-Campos M, Leite MT. Características e epidemiológicas da leishmaniose visceral em crianças internadas em um hospital universitário de referência no norte de Minas Gerais, Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2009;12(4):549-55.
- Sampaio MJ, Cavalcanti NV, Alves JG, Filho MJ, Correia JB. Risk factors for death in children with visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(11):e877.
- Gil-Prieto R, Walter S, Alvar J, de Miguel AG. Epidemiology of leishmaniasis in Spain based on hospitalization records (1997-2008). *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85(5):820-5.
- Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, Jannin J, den Boer M; WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012;7(5):e35671.
- de Araújo VE, Morais MH, Reis IA, Rabello A, Carneiro M. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1511.
- Mueller Y, Mbulamberi DB, Odermatt P, Hoffmann A, Loutan L, Chappuis F. Risk factors for in-hospital mortality of visceral leishmaniasis patients in eastern Uganda. *Trop Med Int Health*. 2009;14(8):910-7.
- Oliveira JM, Fernandes AC, Durval ME, Alves TP, Fernandes TD, Oshiro ET, et al. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(2):188-93.
- Lindoso JAL, Cruz LL, Spinola RMF, Fortaleza CMCB, Nogueira PA, Madalosso G. Fatores associados à leishmaniose visceral grave. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(Suppl III):133-4.
- Chappuis F, Aliro E, Worku DT, Mueller Y, Ritmeijer K. High mortality among older patients treated with pentavalent antimonials for visceral leishmaniasis in East Africa and rationale for switch to liposomal amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(1):455-6.
- Nunes WS, Araújo SR, Calheiros CM. Epidemiological profile of leishmaniasis at a reference service in the of Alagoas, Brazil, from January 2000 to September 2008. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(4):342-5.
- Rigo RS, Rigo L, Honer MR. [Clinical and Laboratory Aspects in American Visceral Leishmaniasis (calazar)]. *J Bras Nefrol*. 2009;31(1):48-54. Portuguese.
- Machado de Assis TS, Rabello A, Werneck GL. Predictive models for the diagnostic of human visceral leishmaniasis in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1542.
- Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S, Sundar S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(1):1-6.
- Maia Z, Lírio M, Mistro S, Mendes CM, Mehta SR, Badaro R. Comparative study of rK39 Leishmania antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review with meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(1):e1484.
- Murray HW. Leishmaniasis in the United States: treatment in 2012. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;86(3):434-40.

Prevalência de má absorção de lactose e de marcadores sorológicos de doença celíaca em pacientes com doença inflamatória intestinal*

Prevalence of lactose malabsorption and serological markers of celiac disease in patients with inflammatory bowel diseases

João Henrique Zucco Viesi¹, Janaína Luz Narciso-Schiavon¹, Leonardo de Lucca Schiavon¹

*Recebido do Serviço de Gastroenterologia da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Os estudos que avaliaram a prevalência de doença celíaca e intolerância à lactose em portadores de doença inflamatória intestinal são escassos e produziram resultados conflitantes. O reconhecimento da associação dessas doenças possui relevância clínica, já que os seus sintomas são semelhantes, dificultando o manuseio clínico desses pacientes. O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de má absorção de lactose e de positividade para marcadores sorológicos de doença celíaca em portadores de doença inflamatória intestinal. **MÉTODOS:** Estudo observacional transversal que incluiu pacientes adultos portadores de doença inflamatória intestinal em acompanhamento entre abril e dezembro de 2011. Os resultados dos exames foram extraídos dos prontuários médicos. Os pacientes foram comparados quanto ao tipo de doença inflamatória intestinal e quanto à presença de teste de tolerância oral à lactose alterado. **RESULTADOS:** Foram incluídos 54 pacientes, sendo 56% do sexo feminino, com média de idade de $34,6 \pm 13,4$ anos. Quanto ao diagnóstico, observou-se retocolite ulcerativa em 30 pacientes e doença de Crohn em 24 pacientes. Nenhum dos pacientes pesquisados apresentou marcadores sorológicos para doença celíaca (antiendomíseo e/ou antitransglutaminase). Teste de tolerância oral à lactose alterado foi notado em metade dos pacientes e foi associado a menor idade ao diagnóstico. **CONCLUSÃO:** Neste estudo, nenhum indivíduo apresentou positividade para marcador sorológico de doença celíaca. A prevalência de má absorção de lactose foi semelhante ao descrito para a população geral, não havendo uma relação entre teste de tolerância oral à lactose alterado e variáveis especificamente relacionadas às doenças inflamatórias intestinais. Esse achado sugere que a má absorção de lactose nesse grupo se deva mais à deficiência primária de lactase do que às alterações patológicas do trato digestivo.

Descritores: Doença celíaca; Doenças inflamatórias intestinais; Intolerância à lactose; Marcadores biológicos.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Studies evaluating the prevalence of celiac disease and lactose intolerance in patients with inflammatory bowel diseases are scarce and have produced conflicting results. The recognition of the association of these diseases has clinical relevance because its symptoms are similar and may hamper the clinical management of these patients. The objective of this study was to estimate the prevalence of lactose malabsorption and positivity for serological markers of celiac disease in inflammatory bowel diseases patients. **METHODS:** A cross-sectional observational study that included adult patients with inflammatory bowel diseases followed up between April and December, 2011. The laboratory results were extracted from medical records. Patients were compared according to the type of inflammatory bowel diseases and the presence of lactose malabsorption in the oral lactose tolerance test. **RESULTS:** Fifty-four subjects were included, 56% females, mean age 34.6 ± 13.4 years. Regarding the inflammatory bowel diseases diagnosis, ulcerative colitis was observed in 30 patients and Crohn's disease in 24 individuals. None of the included subjects presented with positive serological markers for celiac disease (anti-endomysial and/or anti-transglutaminase antibodies). Evidences of lactose malabsorption were observed in 50% of the sample and were associated with lower mean age at inflammatory bowel diseases diagnosis. **CONCLUSION:** In this study, none of the included subjects exhibited serological evidence of celiac disease. The prevalence of lactose malabsorption was similar to that described for the general population, and it was not related to variables specifically related to inflammatory bowel diseases. These findings suggest that the lactose malabsorption in these individuals is most likely related to primary lactase deficiency than secondary to pathological changes of the digestive tract.

Keywords: Celiac disease; Inflammatory bowel diseases; Lactose intolerance; Biological markers.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são definidas como condições patológicas dos intestinos associadas à inflamação crônica e caracterizadas por períodos de remissão e recaída. Clínica-

1. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, Brasil.

Apresentado em 16 de outubro de 2012.

Aceito para publicação em 09 de abril de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dr. Leonardo de Lucca Schiavon

Rua Durval Pires da Cunha, 210

88051-150 Florianópolis, SC.

E-mail: leo-jf@uol.com.br - johnnyviesi@hotmail.com

mente, dois subtipos principais de DII podem ser observados: a retocolite ulcerativa (RCUI) e a doença de Crohn (DC)⁽¹⁾.

Analisando a evolução das taxas de incidência de DII nos países europeus, pode-se inferir que, na maioria deles, a incidência da RCUI e da DC aumentou no decorrer dos últimos anos e agora está, finalmente, atingindo um estágio de platô⁽²⁾. A estimativa máxima de cidadãos europeus portadores de DII é de 2,2 milhões⁽³⁾. No Brasil, os dados são escassos, entretanto estudo evidenciou aumento nas taxas de incidência das DII nos últimos anos⁽⁴⁾.

A doença celíaca (DCe), a DC e a RCUI são doenças inflamatórias do trato gastrointestinal que apresentam componentes genéticos, imunológicos e ambientais envolvidos nas suas patogêneses⁽⁵⁾. Evidências vêm sugerindo uma possível similaridade entre os mecanismos patogênicos da DCe e das DII. MYO IXB, um gene associado à DCe⁽⁶⁾, foi, recentemente, encontrado mutado em mais de 40% dos pacientes com DII^(7,8). Além disso, uma prevalência de 67% para anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) em pacientes com diagnóstico de DCe foi reportada^(9,10). Estudos também indicaram uma significativa correlação entre anticorpos antitransglutaminase e atividade de DC⁽¹¹⁾. Apesar disso, pesquisas investigando a associação entre DCe e DII produziram resultados conflitantes e a recomendação para rastreamento sistemático destes pacientes ainda é controversa.

A associação entre a má absorção de lactose e as DII também não está completamente esclarecida na literatura. A hipolactasia pode ser classificada em quatro formas distintas: congênita, primária, secundária e da prematuridade⁽¹²⁾. A deficiência primária da lactase (hipolactasia do adulto) ocorre na maioria dos humanos. A hipolactasia do adulto, também conhecida como “lactase não persistente”, é uma condição autossômica recessiva comum que resulta do declínio fisiológico da enzima lactase presente na mucosa do intestino delgado⁽¹³⁾. Já a hipolactasia secundária se refere à perda da atividade da lactase em pessoas com persistência da enzima. Isso ocorre na vigência de doenças que causem lesão na borda em escova da mucosa do intestino delgado⁽¹⁴⁾. Os estudos têm obtido resultados conflitantes em relação à associação entre a má absorção de lactose e as DII, com uma relação mais consistente encontrada com a DC e até mesmo associação inversa relatada em pacientes com RCUI⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Os objetivos do presente estudo foram descrever as características de portadores de DII em acompanhamento ambulatorial em um serviço de referência e estimar a prevalência de má absorção de lactose e de positividade para marcadores sorológicos de DCe nesses pacientes.

MÉTODOS

Estudo observacional transversal, em que foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos) portadores de DII em acompanhamento nos ambulatórios de gastroenterologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago no período entre abril e dezembro de 2011. Foram excluídos os indivíduos com diagnóstico incerto de DII.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo durante

as consultas de rotina. As variáveis clínicas e os resultados de exames laboratoriais, radiológicos, endoscópicos e histológicos foram extraídos do prontuário, conforme descrito a seguir. Sexo, idade, antecedentes de tabagismo, cirurgias prévias e tratamento atual (da DII). Para determinação do local de acometimento e da presença de complicações da doença (fístulas e estenoses), foram utilizados resultados de exames endoscópicos (colonoscopia e endoscopia digestiva alta) e radiológicos (radiografia contrastada de intestino delgado e/ou tomografia computadorizada de abdômen).

Os seguintes resultados de exames foram extraídos dos prontuários médicos:

- Velocidade de hemossedimentação (VHS): exame realizado pelo método Microtest X. O Microtest X (Alifax®) utiliza a metodologia de cinética-fotométrica capilar. O analisador aspira 150uL de amostra de sangue em EDTA, distribui em um capilar, e centrifuga com uma força de 20g. Um microfotômetro infravermelho (650nm) realiza 1.000 leituras durante 20 segundos, no qual é observado a microssedimentação eritrocitária a 37° C. Os impulsos elétricos detectados pelo fotodiodo estão diretamente correlacionados à concentração de hemácias presentes no capilar. A curva de sedimentação é analisada e os dados são convertidos em valores de Westergren, aplicando-se um modelo de regressão linear.

- Proteína C-reativa (PCR): exame realizado pela técnica de nefelometria em analisador BNII. O reagente consiste de uma suspensão de partículas de poliestireno, revestidas de anticorpo monoclonal anti-PCR, que se aglutinam na presença da PCR da amostra. A intensidade da luz difusa no nefelômetro depende da concentração da PCR da amostra, de forma que, por comparação com diluições de um padrão de concentrações conhecidas, é possível determinar a concentração desse mediador nas amostras.

- Antitransglutaminase IgA: exame realizado através de imunoenensaio enzimático imunométrico, para a determinação quantitativa dos autoanticorpos antitransglutaminase IgA tecidular (ORG 540A anti-tissue-transglutaminase IgA). Antiendômio IgA: exame realizado através da metodologia de imunofluorescência indireta para detecção semiquantitativa de IgA-específica antiendômio, no plasma ou soro (IFA EmA IgA). Níveis séricos de IgA: exame realizado por “imunonefelometria”. Para tanto, as amostras de soro/plasma são diluídas com N diluente a 1:20 e aplicadas no sistema BN* II/BN ProSpec que executa todos os passos do protocolo automaticamente, emitindo feixes de luz que correspondem à concentração de IgA.

- Teste de sobrecarga oral com 50g de lactose: exame realizado com o paciente em jejum de 8h (adultos) ou 4h (crianças). Amostras de soro ou plasma (fluoreto) são coletadas em jejum e 30 e 60 minutos após a sobrecarga oral de lactose, na dose de 2g/kg de peso (máximo de 50g). Elevações na glicemia menores que 20mg/dL, em relação a de jejum, indicam deficiência de lactase na mucosa intestinal.

Análise estatística

As variáveis foram descritas com medidas de tendência central e dispersão, no caso de variáveis contínuas. As variáveis cate-

góricas foram descritas em números absolutos e proporções. As variáveis contínuas foram comparadas através do teste *t* de Student. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher, conforme apropriado. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todos os testes utilizados foram bicaudais e executados pelo programa estatístico SPSS, versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina sob protocolo nº 1839/2011.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra as principais características dos indivíduos incluídos no estudo. Foram avaliados 54 pacientes, sendo 30 (56%) do sexo feminino, com média de idade ao diagnóstico de $34,6 \pm 13,4$ anos. Destes, cinco (9%) eram procedentes de zonas rurais. Quanto ao diagnóstico, RCUI foi observada em 30 pacientes (56%) e DC em 24 indivíduos (44%).

Quando os portadores de RCUI foram comparados àqueles com diagnóstico de DC, não foram observadas diferenças com relação à média de idade ao diagnóstico e história prévia de tabagismo. Houve tendência a maiores proporções de mulheres entre aqueles diagnosticados com RCUI quando comparados aos portadores de DC (67% *versus* 42%, $p=0,066$). Também foi observada maior proporção de pacientes tabagistas ativos entre os portadores de DC (21% *versus* 0%, $p=0,013$).

Quando os portadores de RCUI foram avaliados conforme o local de acometimento, 7% apresentaram padrão de acometimento retal, 27% doença até sigmoide, 20% até ângulo esplê-

nico e 47% pancolite. Em relação aos portadores de DC, 17% dos casos apresentaram doença restrita ao cólon e reto, 58% doença exclusivamente de delgado e acometimento de cólon e intestino delgado foi observado em 25% dos casos.

Quando avaliados conforme o tratamento atual, indivíduos com diagnóstico de RCUI apresentaram maior proporção de uso de sulfassalazina (80% *versus* 8%, $p<0,001$) e menor proporção de tratamento com messalazina (20% *versus* 67%, $=0,001$), azatioprina (33% *versus* 63%, $p=0,033$) e infliximabe (0% *versus* 25%, $p=0,005$) quando comparados aos portadores de DC. Não foram observadas diferenças quanto ao uso de messalazina por via retal e de prednisona.

Dos 54 indivíduos incluídos, o teste antiendomísio estava disponível para 27 indivíduos e o antitransglutaminase para 43 pacientes. Nível sérico de IgA abaixo do valor de referência ($VR \geq 69 \text{ mg/dL}$) foi observado em apenas um indivíduo. Nenhum dos pacientes pesquisados apresentou marcadores sorológicos para DCe (antiendomísio e/ou antitransglutaminase) positivos.

TTOL estava disponível para 36 pacientes e a proporção de indivíduos com indícios de má absorção de lactose foi de 50%. As características dos portadores de DII com TTOL disponível são exibidas na tabela 2.

Quando comparados aos indivíduos sem má absorção de lactose, aqueles com TTOL alterado exibiram menor idade ($28,6 \pm 8,7$ vs. $39,2 \pm 14,3$ anos, $p=0,012$) em relação aos demais. Não foram observadas diferenças significativas quanto ao sexo, diagnóstico (RCUI vs. DC), acometimento de intestino delgado, cirurgias prévias relacionadas à DII, fístulas, estenoses, médias de VHS e PCR entre os dois grupos (TTOL normal vs. TTOL alterado).

Tabela 1 – Características da população estudada e sua comparação de acordo com o diagnóstico.

Características	Todos (n = 54)	RCUI (n = 30)	DC (n = 24)	Valor de p
Gênero feminino, n (%)	30 (56)	20 (67)	10 (42)	0,066 ^Q
Idade* (média ± DP, anos)	34,6 ± 13,4	36,4 ± 13,8	32,4 ± 12,8	0,286 ^t
Local acometimento, n (%)				
Reto / cólon	34 (63)	30 (100)	4 (17)	<0,001 ^Q
Intestino delgado	14 (26)	0 (0)	14 (58)	<0,001 ^Q
Ambos	6 (11)	0 (0)	6 (25)	<0,001 ^Q
Cirurgias prévias, n (%)	8 (15)	0 (0)	8 (33)	0,001 ^F
Fístulas, n (%)	10 (19)	1 (3)	9 (38)	0,003 ^F
Estenose, n (%)	12 (22)	0 (0)	12 (50)	<0,001
Tabagismo prévio, n (%)	13 (24)	7 (23)	6 (25)	0,887 ^Q
Tabagismo atual, n (%)	5 (9)	0 (0)	5 (21)	0,013 ^F
Fármacos n (%)				
Sulfassalazina	26 (48)	24 (80)	2 (8)	<0,001 ^Q
Messalazina	22 (41)	6 (20)	16 (67)	0,001 ^Q
Messalazina retal	4 (7)	4 (13)	0 (0)	0,120 ^F
Prednisona	15 (28)	8 (27)	7 (29)	0,839 ^Q
Azatioprina	25 (46)	10 (33)	15 (63)	0,033 ^Q
Infliximabe	6 (11)	0 (0)	6 (25)	0,005 ^F

*Idade ao diagnóstico. RCUI = retocolite ulcerativa idiopática. DC = doença de Crohn. DP = desvio-padrão.

^QTeste Qui-quadrado. ^tTeste *t* de Student. ^FTeste Exato de Fisher.

Tabela 2 – Características dos portadores de doenças inflamatórias intestinais com teste de tolerância oral à lactose disponível e comparação dos indivíduos de acordo com o resultado.

Características	Todos (n = 36)	TTOL Normal (n = 18)	TTOL Alterado (n = 18)	Valor de p
Gênero feminino, n (%)	23 (64)	12 (67)	11 (61)	0,729 ^Q
Idade* (média ± DP, anos)	33,9 ± 12,9	39,2 ± 14,3	28,6 ± 8,7	0,012 ^t
Diagnóstico, n (%)				
RCUI	22 (61)	11 (61)	11 (61)	1,000 ^Q
DC	14 (39)	7 (39)	7 (39)	1,000 ^Q
Acometimento delgado, n (%)	12 (33)	6 (33)	6 (33)	1,000 ^Q
Cirurgia prévia, n (%)	7 (19)	3 (17)	4 (22)	1,000 ^F
Fístulas, n (%)	7 (19)	3 (17)	4 (22)	1,000 ^F
Estenose, n (%)	5 (14)	2 (11)	3 (17)	1,000 ^F
VHS (média ± DP)	30,5 ± 25,6	33,3 ± 28,9	27,7 ± 22,5	0,533 ^t
PCR (média ± DP)	8,6 ± 12,3	12,5 ± 16,6	4,9 ± 3,6	0,083 ^t

TTOL = teste de tolerância oral à lactose. *Idade ao diagnóstico. RCUI = retocolite ulcerativa idiopática. DC = doença de Crohn. DP = desvio-padrão.

^QTeste Qui-quadrado. ^tTeste t de Student. ^FTeste Exato de Fisher.

DISCUSSÃO

As DII são reconhecidas como importantes causas de doenças do trato gastrointestinal em crianças e adultos, com incidências e prevalências crescentes nos países em desenvolvimento^(3,19). Victoria et al.⁽⁴⁾ demonstraram, um aumento na incidência de casos de RCUI e de DC nesta região. Apesar disso, o diagnóstico das DII é um desafio na prática clínica, uma vez que não existe nenhum teste diagnóstico padrão-ouro e os sinais/sintomas podem ser comuns a outras entidades patológicas⁽²⁰⁾. Nesse contexto, alguns estudos foram realizados visando elucidar a relação entre as DII e a intolerância à lactose e a DCe, chegando-se a resultados discordantes.

Neste estudo, houve uma tendência a maiores proporções de mulheres entre aqueles diagnosticados com RCUI quando comparados aos portadores de DC. De uma forma geral, os estudos epidemiológicos demonstram leve predominância do sexo feminino entre os portadores de DC e ausência de preferência quanto ao sexo entre os portadores de RCUI⁽³⁾. É possível que os achados do presente estudo reflitam características epidemiológicas locais, no entanto a metodologia proposta não permite conclusões em relação a este dado.

O padrão de acometimento do trato gastrointestinal observado no presente estudo reflete os dados previamente descritos na literatura. Dos portadores de RCUI estudados, 7% apresentaram padrão de acometimento retal, 27% doença até sigmoide, 20% até ângulo esplênico e 47% pancolite. Esses achados são semelhantes aos previamente relatados, nos quais a doença restrita ao cólon esquerdo foi observada na maioria dos indivíduos⁽²¹⁾. Em relação aos portadores de DC, 58% dos casos apresentaram doença exclusivamente de delgado e acometimento de cólon e intestino delgado foi observado em 25% dos casos. Estes dados contrastam com a literatura, especialmente em relação à proporção de indivíduos com acometimento exclusivo de intestino delgado, que é descrita apenas em um terço dos portadores de DC⁽²²⁻²⁴⁾. Entretanto, grandes variações no padrão de acometimento têm sido descritas em diferentes coortes⁽²³⁾ justificando os achados do presente estudo.

Em concordância com os achados presentes na literatura, notou-se maior proporção de tabagistas ativos entre os indivíduos acometidos pela DC quando comparados com portadores de RCUI (21 *versus* 0%, p=0,013). Loftus³ e Hanauer²⁵ reuniram, em seus estudos, vários dados da literatura que apontam o tabagismo ativo como fator de risco para DC e fator protetor para RCUI. Essas associações, ainda sem mecanismo de ação elucidado, tornam-se mais exuberantes quanto maior for a carga tabágica dos indivíduos. Com relação às opções terapêuticas, várias diferenças foram observadas quando os portadores de RCUI foram comparados àqueles com diagnóstico de DC. Essas diferenças podem ser justificadas pelo modo de ação dos fármacos, como no caso da sulfasalazina que apresenta como áreas de ação predominantemente o cólon e reto, justificando seu uso mais frequente em portadores de RCUI. Outras características, como indicações para situações específicas (como o infliximabe na DC fistulizante), disponibilidade no Sistema Único de Saúde e gravidade da doença, também justificam as diferenças observadas nos regimes terapêuticos. Nenhum dos indivíduos incluídos no estudo apresentou positividade para os marcadores sorológicos de DCe. A relação entre a DCe e as DII permanece incerta. Ao passo que alguns relatos de casos e estudos demonstram associação positiva entre essas entidades⁽²⁶⁻²⁸⁾, em estudo recente, Casella et al.⁽⁵⁾, além de não reforçarem tal evidência, identificaram menor prevalência de DCe em pacientes com DII, abrindo margens para se questionar um possível efeito protetor das DII sobre o desenvolvimento da enteropatia glúten-induzida. É provável que o tamanho limitado da amostra do presente estudo tenha influenciado nos achados, uma vez que a prevalência de DCe na população geral é de cerca de 1%⁽²⁹⁻³¹⁾.

A associação entre má absorção de lactose e DII é um tema controverso. Enquanto uns estudos não demonstraram associação entre essas doenças^(15,16), outros evidenciaram prevalência aumentada de má absorção de lactose em portadores de DC e RCUI^(17,18). No presente estudo, dos 36 pacientes submetidos ao TTOL, metade apresentou indícios de má absorção. Essa prevalência é relativamente semelhante à da população geral brasileira, conforme estudo realizado por Mattar et al.⁽³²⁾.

No presente estudo, indivíduos com TTOL alterado exibiram menor média de idade em relação aos demais ($28,6 \pm 8,7$ versus $39,2 \pm 14,3$ anos, $p=0,012$). Estes achados contrastam com a maioria dos estudos que encontraram maior prevalência de má absorção de lactose entre os indivíduos com idade mais avançada^(33,34). O reduzido tamanho da amostra e ausência de controle para outras variáveis, como etnia, limita a interpretação desses resultados e sugere a possibilidade de associação casual.

No presente estudo, a prevalência de má absorção de lactose (tendo como referência o TTOL alterado) foi igual entre os grupos de pacientes portadores de DC e o de RCUI. Este achado foi semelhante ao descrito previamente por dois importantes estudos, que concluíram que a má absorção de lactose não é mais prevalente em portadores de DII e que, quando presente, não parece compartilhar da mesma etiologia, sendo o contexto étnico o fator preponderante^(16,35). De forma semelhante, Ginard et al.⁽¹⁵⁾ não observaram diferenças significativas na prevalência de má absorção de lactose nos portadores de RCUI quando comparados aos controles. Entretanto, outros estudos mostraram resultados diferentes, sugerindo associação entre má absorção de lactose com determinadas formas de apresentação das DII. Hüppe et al.⁽³⁶⁾ observaram menor proporção de intolerância à lactose nos pacientes portadores de RCUI, ao passo que os pacientes com DC demonstraram a incidência esperada para a população geral. Mishkin, Yalovsky e Mishkin⁽¹⁷⁾ também evidenciaram menor prevalência de má absorção de lactose nos pacientes com RCUI. Por outro lado, vários estudos demonstram maior prevalência de má absorção de lactose em pacientes com DC^(17,18,37), especialmente no caso de acometimento do intestino delgado proximal (duodeno, jejuno)⁽¹⁷⁾. Pironi et al.⁽¹⁸⁾ também demonstraram que os pacientes submetidos a ressecção intestinal toleram doses menores do dissacarídeo. No presente estudo, nenhuma característica relacionada à DII esteve associada ao TTOL alterado. É provável que esses resultados tenham sido influenciados pelo tamanho reduzido da amostra, mas também sugerem um pequeno impacto do acometimento de intestino delgado ou da presença de complicações das DII sobre a absorção da lactose.

Apesar das divergências na literatura quanto à associação das duas entidades clínicas, vários autores indicam a investigação rotineira de má absorção de lactose em pacientes com DII^(16,36). Além de ser um motivo de confusão diagnóstica, pacientes portadores de DC e RCUI frequentemente evitam o consumo de laticínios, considerando a ideia difundida de que o leite e derivados estão necessariamente associados a uma piora da diarreia⁽³⁸⁾. A restrição de produtos derivados do leite da dieta, além de ineficaz no controle dos sintomas da maioria dos indivíduos, pode levar à redução da ingestão de cálcio e diminuição da densidade mineral óssea⁽³⁹⁾, fato agravado pelo uso frequente de corticosteroides. Os laticínios são, também, importante fonte de proteínas e nutrientes essenciais para o crescimento infantil⁽¹²⁾.

Algumas limitações deste estudo merecem ser discutidas. Conforme já descrito, o pequeno tamanho da amostra dificulta a interpretação dos resultados e pode ter limitado a detecção de diferenças nas comparações entre grupos. Entretanto, devido à raridade das DII, a maioria dos estudos previamente publicados incluiu um pequeno número de indivíduos. Ainda que os resultados devam ser interpretados com cautela, a escassez de dados brasileiros

e, mais especificamente do estado de Santa Catarina, justificam a realização das análises já descritas. Outra limitação é a ausência de análise multivariada na avaliação dos fatores que se associaram à presença de má absorção de lactose. De fato, com a metodologia utilizada, não é possível corrigir a provável participação de variáveis confundidoras. No entanto, a realização de análise de regressão logística não foi possível devido ao tamanho reduzido da amostra, que impediria a manutenção de um número mínimo de eventos por variável.

CONCLUSÃO

Nesta amostra de portadores de DII, nenhum indivíduo apresentou positividade para marcadores sorológicos de DCe. Tal achado sugere ausência de associação entre DCe e as DII. Metade dos indivíduos estudados apresentou indícios de má absorção de lactose, o que é semelhante ao descrito para a população geral. Além disso, TTOL alterado não foi associado às variáveis especificamente relacionadas às DII, sugerindo que a má absorção de lactose neste grupo se deva mais à não persistência da lactase (deficiência primária) do que às alterações patológicas do trato digestivo (deficiência secundária).

REFERÊNCIAS

1. Sartor RB, Blumberg RS, Braun J, Elson CO, Mayer LF. CCF A microbial-host interactions workshop: highlights and key observations. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(5):600-19.
2. Gismera CS, Aladrén BS. Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol*. 2008;14(36):5491-8. Review.
3. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
4. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):20-5.
5. Casella G, D'Inca R, Oliva L, Daperno M, Saladino V, Zoli G, Annese V, Fries W, Cortellezzi C; Italian Group - IBD. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2010;42(3):175-8.
6. Monsuur AJ, de Bakker PI, Alizadeh BZ, Zhernakova A, Bevoa MR, Strengman E, et al. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet*. 2005;37(12):1341-4.
7. van Bodegraven AA, Curley CR, Hunt KA, Monsuur AJ, Linskens RK, Onnie CM, et al. Genetic variation in myosin IXB is associated with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1768-74.
8. Latiano A, Palmieri O, Valvano MR, D'Inca R, Caprilli R, Cucchiara S, et al. The association of MYO9B gene in Italian patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(3):241-8.
9. Candelli M, Nista EC, Carloni E, Pignataro G, Rigante D, Gabarrini A. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(11):1191-2.
10. Barta Z, Csipó I, Szabó GG, et al. Seroreactivity against Saccharomyces cerevisiae in patients with Crohn's disease and celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2003;9(10):2308-12.
11. Di Tola M, Sabbatella L, Anania MC, Viscido A, Caprilli R, Pica R, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in inflam-

- matory bowel disease: new evidence. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(10):1092-7.
12. Heyman MB; Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(3):1279-86. Review.
 13. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet*. 2002;30(2):233-7.
 14. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):93-103. Review.
 15. Ginard D, Riera J, Bonet L, Barranco L, Reyes J, Escarda A, et al. [Lactose malabsorption in ulcerative colitis. A case-control study]. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(8):469-74. Spanish.
 16. Gudmand-Hoyer E, Jarnum S. Incidence and clinical significance of lactose malabsorption in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 1970;11(4):338-43.
 17. Mishkin B, Yalovsky M, Mishkin S. Increased prevalence of lactose malabsorption in Crohn's disease patients at low risk for lactose malabsorption based on ethnic origin. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(7):1148-53.
 18. Pironi L, Callegari C, Cornia GL, Lami F, Miglioli M, Barbara L. Lactose malabsorption in adult patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(11):1267-71.
 19. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):1-7.
 20. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1518-32. Review.
 21. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3-11.
 22. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975;68(4 Pt 1):627-35.
 23. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):481-9.
 24. Jiang L, Xia B, Li J, Ye M, Yan W, Deng C, et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(3):212-7.
 25. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12 Suppl 1:S3-9. Review.
 26. Gillberg R, Dotevall G, Ahrén C. Chronic inflammatory bowel disease in patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1982;17(4):491-6.
 27. Shah A, Mayberry JF, Williams G, Holt P, Loft DE, Rhodes J. Epidemiological survey of coeliac disease and inflammatory bowel disease in first-degree relatives of coeliac patients. *Q J Med*. 1990;74(275):283-8.
 28. Cottone M, Marrone C, Casà A, Oliva L, Orlando A, Calabrese E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease in celiac disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(5):321-3.
 29. Bingley PJ, Williams AJ, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR, Jones RW; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ*. 2004;328(7435):322-3.
 30. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286-92.
 31. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2517-24.
 32. Mattar R, Monteiro MS, Villares CA, Santos AF, Silva JM, Carriho FJ. Frequency of LCT -13910C>T single nucleotide polymorphism associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Brazilians of different ethnic groups. *Nutr J*. 2009;8:46.
 33. Rao DR, Bello H, Warren AP, Brown GE. Prevalence of lactose maldigestion. Influence and interaction of age, race, and sex. *Dig Dis Sci*. 1994;39(7):1519-24.
 34. Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Strocchi A, Corazza GR. Lactose malabsorption and intolerance in the elderly. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(12):1274-8.
 35. Kirschner BS, DeFavaro MV, Jensen W. Lactose malabsorption in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1981;81(5):829-32.
 36. Hüppe D, Tromm A, Langhorst H, May B. [Lactose intolerance in chronic inflammatory bowel diseases]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1992;117(41):1550-5. German.
 37. von Tirpitz C, Kohn C, Steinkamp M, Geerling I, Maier V, Möller P, et al. Lactose intolerance in active Crohn's disease: clinical value of duodenal lactase analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34(1):49-53.
 38. Mishkin S. Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(2):564-7. Review.
 39. Savaiano D. Lactose intolerance: an unnecessary risk for low bone density. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2011;67:161-71. Review.

Aspectos clínico-epidemiológicos de pacientes com o vírus da imunodeficiência humana e marcadores sorológicos para o vírus da hepatite B*

Clinical-epidemiologic aspects of patients with human immunodeficiency virus, and serologic markers for hepatitis B virus

Gabriella Bisi Araújo¹, Danielle Campos de Souza¹, Ana Paula Santos Oliveira¹, Bruna Cristina Lobo Santos², Patrícia Antunes da Cunha³, Lizomar de Jesus Maues Pereira Moia⁴

*Recebido da Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém, PA, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite B utiliza a mesma rota de transmissão, sendo a prevalência do vírus da hepatite B (VHB) em pacientes infectados pelo HIV maior que aquela encontrada na população geral. O objetivo deste estudo foi conhecer os aspectos clínico-epidemiológicos dos pacientes com HIV que apresentam marcadores sorológicos para o VHB. **MÉTODOS:** Realizou-se um estudo retrospectivo e transversal, no período de dezembro de 2006 a março de 2007, sendo revisados 1000 prontuários de pacientes atendidos na “Casa Dia”, Belém/PA. **RESULTADOS:** Dos pacientes, 85,4% não fizeram sorologia para VHB e 73,20% haviam recebido vacina anti-VHB. Observou-se que 88% dos participantes residem no estado do Pará, sendo 91% do sexo masculino, 73% solteiros e 76% tem idade entre 30 e 49 anos. Analisando os fatores de risco, pode-se observar que houve quantidades iguais de heterossexuais e homossexuais e 91% dos pacientes não usavam preservativos durante as relações sexuais. Dos pacientes, 15% apresentavam linfócito T CD4+ menor que 200 células/mm³. Em relação aos marcadores sorológicos de hepatite B, 76% apresentavam anti-HBc IgG positivos e 48%, anti-HBs. As manifestações clínicas associadas ao HIV estavam presentes em 93,94% dos pacientes, sendo as mais frequentes: astenia seguida de tosse e sintomas dispépticos. **CONCLUSÃO:** Apesar da

semelhança nas vias de transmissão do VHB e HIV justificarem o encontro de maior risco de infecção pelo VHB, os resultados encontrados mostram que a incidência dos marcadores sorológicos para VHB nos pacientes HIV positivos estudados não são significativos.

Descritores: Coinfecção; Vírus da hepatite B; Vírus da imunodeficiência humana; Síndrome da imunodeficiência adquirida; Marcadores biológicos; Infecções por HIV.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus use the same transmission path, and the prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection in patients infected with HIV is greater than that found in the general population. The objective of this study was to know the clinical-epidemiological aspects of HIV-positive patients with serologic markers for HBV. **METHODS:** A retrospective, cross-sectional study was conducted, between December 2006 and March 2007, with 1000 medical reports of patients cared at Casa Dia, in the city of Belem, state of Pará, being revised. **RESULTS:** Of the patients, 85.4% did not undergo serologic tests for hepatitis B and 73.20% had received HBV vaccine. It was observed that 88% of participants reside in the state of Pará, with 91% being male, 73% single and 76% aged between 30 and 49 years. Analyzing the risk factors, it can be observed that there was an equal number of heterosexuals and homosexuals, and 91% of the patients did not wear condoms during sexual intercourse. Of the patients, 15% had CD4 + T lymphocytes lower than 200 cells/mm³. Regarding serological markers of hepatitis B, 76% had positive IgG anti-HBc and 48%, anti-HBs. The clinical manifestations associated with HIV were present in 93.94% of patients, the most common being: asthenia followed by cough and gastrointestinal symptoms. **CONCLUSION:** Although the similarity of transmission pathways of HBV and HIV can explain the finding of an increased risk of HBV infection, our results show that the incidence of serological markers for hepatitis B in HIV-positive patients of Casa Dia are not significant.

Keywords: Coinfection; Hepatitis B virus; Human immunodeficiency virus; Acquired immunodeficiency syndrome; Biological markers; HIV infections.

1. Hospital Ophir Loyola. Belém, PA, Brasil.

2. Hospital Santa Marcelina. São Paulo, SP, Brasil.

3. Universidade Federal do Pará. Belém, PA, Brasil.

4. Hospital da Santa Casa de Misericórdia. Belém, PA, Brasil.

Apresentado em 30 de julho de 2012

Aceito para publicação em 03 de julho de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dra. Gabriella Bisi Araújo

Av. Gentil Bittencourt, 2157/801 – São Braz

66063-090 Belém, PA, Brasil.

Fone: (91) 8397-4666

E-mail: gabibisi@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

No início da epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida, antes mesmo da descoberta do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em 1983, alguns autores sugeriram provável participação do vírus da hepatite B (VHB) na etiopatologia da síndrome. Estes autores baseavam-se nas semelhanças entre a epidemiologia e a semiologia dessas doenças e na menor incidência da síndrome da imunodeficiência adquirida nos pacientes vacinados contra VHB. O padrão epidemiológico das duas doenças é nitidamente semelhante, podendo ser transmitidas por via sexual, parenteral e vertical e afetar os mesmos grupos de risco⁽¹⁾.

Logo se percebeu que o VHB não era o agente causal da síndrome da imunodeficiência adquirida, mas observou-se que a prevalência da infecção pelo VHB era extremamente elevada em pacientes HIV positivos, assim como era elevada a frequência de portadores crônicos de HBsAg. Quando a coinfeção entre o HIV e o VHB ocorre, a interação é complexa, com a imunossupressão induzida pelo HIV alterando a patogenia e o curso clínico e imunológico da hepatite B⁽¹⁾.

A presença do VHB no portador do HIV reveste-se de importância clínica, na medida em que a ocorrência de tal coinfeção parece favorecer um pior prognóstico do paciente, bem como interferir nos resultados da terapêutica aplicada⁽²⁾.

A associação entre VHB e HIV constitui-se em mais um desafio para o clínico que os assiste. A disponibilidade de tratamentos mais efetivos para ambas as doenças estimula e desafia o infectologista a cada vez mais conhecer a questão. Nos anos recentes, são inúmeros os estudos que relacionam o impacto da coinfeção das hepatites virais, especialmente dos tipos B, nas pessoas infectadas pelo HIV ou com síndrome da imunodeficiência adquirida. Isoladamente, as duas doenças têm elevada prevalência em inúmeras regiões e países do mundo e se encontram entre as 10 doenças infecciosas com maior mortalidade, segundo estatísticas das principais organizações da área de saúde do mundo⁽³⁾.

O objetivo deste estudo foi conhecer os aspectos clínico-epidemiológicos dos pacientes portadores do HIV que apresentam marcadores sorológicos para o VHB.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo e transversal. A população estudada constituiu-se por 1000 pacientes portadores de HIV positivos que apresentavam marcadores sorológicos para o VHB e eram cadastrados na “Casa Dia” em Belém/PA. Foram pesquisados prontuários cadastrados de 1998 a 2007. Os dados foram colhidos em 2007.

Foram incluídos todos os pacientes cadastrados na instituição, que tinham infecção pelo HIV e marcadores sorológicos positivos para o VHB, e ter idade superior ou igual a 15 anos. Foram excluídos todos os casos que não preencheram os critérios de inclusão.

Foram estudadas as variáveis referentes a características demográficas e sociais relativas aos indivíduos participantes, manifestações sistêmicas no momento do atendimento e diagnósticos laboratoriais.

A análise estatística dos dados foi realizada no programa *Microsoft Excel 2007*.

Este estudo seguiu todos os preceitos da Declaração de Helsinki e do Código de Nuremberg, respeitando as normas de pesqui-

sa envolvendo seres humanos (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/96), após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade do Estado do Pará nº 025/2007.

RESULTADOS

Dentre os prontuários estudados, apenas 3,3% dos pacientes com HIV encontravam-se com positividade de marcadores sorológicos para VHB, sendo considerada a população de estudo. Vale a pena observar que 85,4% da população de referência não fez sorologia para VHB e que 74,2% havia recebido vacina anti-VHB. Grande parte dos pacientes estudados mora no estado do Pará (88%), sendo que 73% destes vivem em Belém. Dentre os pacientes que moram em Belém, não houve predominância relevante entre os bairros por eles habitados. Observou-se predominância do sexo masculino sobre o feminino, representando 91% dos pacientes estudados. As idades variaram entre 20 e 69 anos, com predomínio da faixa etária entre 30 e 49 anos, representando 76% do total. Ao se observar o estado civil dos pacientes, houve predominância entre os solteiros, com 73% do total, seguido dos casados com 27%. Quanto ao nível de escolaridade, predominou o ensino médio (entre a conclusão da 8ª série do 1º grau e o 3º ano do 2º grau), representando 37% dos pacientes estudados. Observou-se, ainda, que cinco pacientes tinha formação superior. As ocupações relatadas pelos entrevistados foram variadas, não havendo predominância relevante. Ao estudar os fatores de risco, observou-se quantidade igual de pacientes heterossexuais e homossexuais. Apenas três pacientes relataram uso de drogas por via venosa (9%) e três receberam transfusão de sangue ou hemoderivados (9%). Um paciente (3%), profissional de saúde, teve acidente de trabalho com sorologia negativa no momento do acidente e soroconversão nos primeiros seis meses. A grande maioria dos pacientes não usa preservativo durante as relações sexuais, representando 91% do total estudado.

Foi analisada ainda a contagem de linfócitos T CD4⁺ no primeiro exame feito pelos pacientes, ao cadastrarem-se na instituição. Cinco pacientes (15%) apresentavam linfócitos T CD4⁺ menor que 200 células/mm³. Deve-se salientar que muitos pacientes já haviam começado tratamento com antirretrovirais mesmo antes de saber a contagem de linfócitos T CD4⁺.

Em relação aos marcadores sorológicos de VHB, 76% dos pacientes apresentavam anti-HBc IgG positivo e 48% anti-HBs positivo. O HbsAg apresentou positividade em 8 pacientes. O HBeAg foi positivo em dois pacientes, e o anti-HBe e o anti-HBc IgM foram positivos em apenas um, como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 – Marcadores sorológicos para hepatite B encontrados nos pacientes em estudo.

Marcadores sorológicos	Número de pacientes	Porcentagem
Anti-HBc IgM	1	3
Anti-HBc IgG	25	76
Anti-HBe	1	3
HBeAg	2	6
Anti-HBs	16	48
HbsAg	8	24

Foram observadas manifestações clínicas em 93,93% dos pacientes estudados, inclusive nos casos que abrigavam mais de um sintoma. As principais foram astenia, observada em 63,63% dos pacientes, seguida da tosse e sintomas dispépticos em 57,57% deles. Lesões dermatológicas e diarreia também foram frequentes e observadas em 54,54% e 51,51% dos pacientes, respectivamente, como apresentado na tabela 2.

Tabela 2 – Manifestações clínicas mais prevalentes nos pacientes em estudo.

Manifestações clínicas	Número de pacientes	Porcentagem
Astenia	21	63,63
Tosse	19	57,57
Sintomas dispépticos	19	57,57
Lesões dermatológicas	18	54,54
Diarreia	17	51,51
Mialgia	16	48,48
Cefaleia	16	48,48
Anorexia	15	45,45
Febre	15	45,45
Náuseas/vômitos	9	27,27
Linfadenomegalia	8	24,24
Doenças sexualmente transmissíveis	5	15,15
Icterícia	4	12,12
Outros	29	87,87
Assintomáticos	2	6,06

DISCUSSÃO

Pacientes portadores de HIV frequentemente apresentam marcadores sorológicos para o VHB, sendo que esta associação está intimamente ligada às semelhanças epidemiológicas e vias de transmissão compartilhada por ambos os vírus. Admite-se que 10% de todos os indivíduos infectados pelo HIV também estejam infectados pelo VHB⁽⁴⁾.

Observou-se neste estudo que de todos os pacientes, apenas 3,3% apresentavam marcadores sorológicos para VHB, ficando bem abaixo do previsto pela literatura. Vale observar que os marcadores sorológicos para o VHB não foram solicitados para todos os pacientes atendidos na Casa Dia, o que pode negligenciar possíveis casos de hepatite viral. Dos 1000 pacientes estudados apenas 146 fizeram esta sorologia. Além disso, observou-se também que 268 pacientes haviam recebido a vacina contra o VHB ao iniciarem acompanhamento ambulatorial.

A população de estudo foi composta majoritariamente por indivíduos do sexo masculino (91%), com 76% destes situando-se na faixa etária entre 30 e 49 anos. Este resultado está de acordo com dados oficiais do Ministério da Saúde (MS) que, para o Brasil como um todo, estima que a grande maioria dos infectados pelo HIV e pelo VHB são homens (67,2% dos HIV positivos) e situam-se entre 25 e 49 anos de idade⁽⁵⁾.

No que diz respeito à escolaridade, 37% tinham o ensino médio completo e 21% tinham nível superior. Isso vai de acordo com pesquisa realizada pelo MS, que afirmou que o grupo que mais usa preservativo é o composto por jovens que tem maior grau de escolaridade e melhor nível socioeconômico, sendo menor a prevalência de doenças sexualmente transmissíveis⁽⁶⁾.

Determinantes relacionadas à preferência sexual demonstram que 54,5% dos pacientes com HIV e marcadores sorológicos para VHB são homens que fazem sexo com homens ou homens bissexuais. Além disso, 91% dos pacientes relataram não usar preservativo durante as relações sexuais e 73% destes não coabitam com parceiros fixos (solteiros, separados, viúvos). História de parceria de natureza sexual com homossexuais mostrou-se também um fator preditor independente de infecção pelo VHB associada ao HIV em pesquisas nacionais, podendo chegar a 80% dos casos. Isso ocorre em função da presença do vírus no sêmen e das características que envolvem uma relação sexual anal, onde microtraumatismos da mucosa peniana e retal favorecem a transmissão do agente por meio do contato com o sangue. Outro fator associado à maior transmissão entre homossexuais reside na grande promiscuidade geralmente presente entre eles, o que os coloca em risco acentuado de contato com o vírus⁽⁷⁾.

O uso de drogas por via venosa foi relatado por apenas 9% da população de estudo. Em pesquisa atual do MS, pode ser observada redução importante dos casos de HIV devido ao seu uso no Brasil. Em 1994, 27% dos pacientes HIV positivos eram usuários de drogas por via venosa. Em 2006, esse número teve diminuição expressiva, ficando em torno de 9,8%⁽⁵⁾.

No grupo analisado, 9% dos pacientes relataram transfusões sanguíneas antes do diagnóstico de HIV ou VHB. Entretanto, estes pacientes não usavam preservativos durante as relações sexuais, sendo mais provável que a contaminação tenha ocorrido por contato sexual. Dados do MS afirmam que há redução substancial no número de casos de contaminação pelo HIV por esta via. Em 1994, o risco de contaminação era de 1,2% e em 2006, apenas 0,5% de pacientes infectados⁽⁵⁾.

A contagem dos linfócitos T CD4⁺, no primeiro exame feito pelos pacientes, ao cadastrarem-se na instituição, demonstrou que 36% apresentavam o CD4⁺ menor do que 350 células/mm³. E destes, 15% apresentavam linfócitos T CD4⁺ menor do que 200 células/mm³. Deve-se salientar que muitos pacientes já haviam começado o tratamento com retrovirais mesmo antes de saber a contagem de linfócitos T CD4⁺. A literatura prevê o início do tratamento antirretroviral apenas em pacientes com linfócitos T CD4⁺ menor que 350 células/mm³, e não em todos os pacientes HIV positivos⁽⁸⁾.

Quanto aos marcadores sorológicos para o VHB, o mais prevalente foi o anti-HBc IgG, que foi positivo em 76% dos pacientes, sendo seguido pelo anti-HBs, positivo em 48% dos pacientes. O anti-HBc refere-se a anticorpos produzidos contra antígenos do núcleo capsídeo (core) do VHB e é marcador de escolha para estudos epidemiológicos, visto que pode detectar infecção recente, com HBsAg já negativo e anti-HBs ainda não positivo; infecção crônica com HBsAg em níveis baixos, indetectáveis por métodos convencionais; ou infecção prévia pelo VHB com anti-HBs indetectado. O anti-HBs é o anticorpo que confere imunidade e pode estar presente após vacinação para hepatite B ou nos casos de cura de infecção por VHB⁽⁹⁾.

O HBsAg apresentou positividade em 8 pacientes e é um determinante antigênico encontrado na superfície do VHB. Está presente tanto na fase aguda como na crônica. Pacientes que o mantêm positivo por mais de 6 meses provavelmente permanecerão como portadores ou desenvolverão hepatite crônica⁽⁹⁾.

O HBeAg apresentou positividade em apenas dois pacientes e indica hepatite aguda com replicação viral. Já o anti-HBe, que foi positivo em um paciente, é detectável em 90% a 95% dos pacientes que foram HBeAg positivos, após 2 a 3 semanas do desaparecimento deste antígeno, é o primeiro sinal de recuperação do paciente, indicando redução do risco de contágio. Pacientes anti-HBe podem ser portadores crônicos, mas tem melhor evolução e menor risco de transmissão⁽⁹⁾.

Dentre os pacientes infectados pelo HIV por exposição sexual, por uso de drogas injetáveis, por acidentes de trabalho ou por transfusão de sangue ou de hemoderivados, 85% apresentavam evidência de infecção passada causada pelo VHB (anti-HBs ou anti-HBc IgG no soro), e 24% eram portadores crônicos (HBsAg positivos). No presente estudo, a prevalência de HbsAg (24%) foi maior que a observada em outros estudos brasileiros, bem como ocorreu com alta prevalência de marcadores de infecção passada (76% anti-HBc IgG positivos e 48% anti-HBs positivos)⁽¹⁰⁾.

Anti-HBc IgG isolado foi identificado em 24%. Em outro estudo brasileiro que avaliou 232 pacientes HIV positivos, o HBsAg foi positivo em 5,3% dos casos. No entanto, marcadores de infecção passada (anti-HBc e anti-HBs) estavam presentes em 44 e 35,3%, respectivamente⁽¹¹⁾.

No grupo que apresentava algum marcador para infecção pelo VHB, 54,5% eram homossexuais ou bissexuais do sexo masculino. Foi menor, no entanto, que em estudos publicados na literatura internacional. Assim, estudo espanhol evidenciou HBsAg positivo, entre HIV positivos, em 58% dos homossexuais⁽¹²⁾.

A prevalência da coinfeção VHB e HIV não são elevadas. No entanto, apenas 146 dos 1000 pacientes estudados realizaram sorologia para VHB, podendo mascarar significativamente estes resultados. Torna-se, portanto, de fundamental importância a obrigatoriedade de se solicitarem marcadores de vírus das hepatites nos pacientes com HIV. Só assim procedendo se conseguirá condições de avaliar adequadamente esta população de pacientes, oferecendo tratamento para aqueles que preencherem os critérios atuais e favorecendo, assim, melhor sobrevida.

É difícil estabelecer limites entre os sintomas relacionados à infecção pelo VHB e às relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida ou ao uso de antirretrovirais. Foram observadas manifestações clínicas em 94% dos pacientes. Sintomas inespecíficos como astenia, mialgia, cefaleia, febre, foram observados em 64% dos pacientes, sendo os mais prevalentes, seguidos dos sintomas gastrintestinais, presentes em 60,6% destes. Vale ressaltar que, apesar da infecção aguda pelo VHB ser silenciosa em mais da metade dos casos (24), a icterícia foi observada em 12,12% dos pacientes⁽¹³⁾.

CONCLUSÃO

Pode-se observar que 3,3% dos pacientes HIV positivos apresentavam marcadores sorológicos para hepatite B. Dos pacientes usados como referência, 85,4% não fizeram sorologia para hepatite B e 73,2% haviam recebido vacina anti-VHB. Houve

predomínio de indivíduos do sexo masculino (91%) e idade entre 30 e 49 anos. Quanto à escolaridade, observou-se que 37% dos pacientes tinham o 1º grau completo, situando-se entre a 8ª série do 1º grau e o 3º ano do 2º grau, e 21% tinham nível superior. Determinantes relacionadas ao fator cultural demonstraram que 54,5% dos pacientes estudados eram homossexuais ou bissexuais do sexo masculino e 91% relataram não usar preservativos.

REFERÊNCIAS

1. Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 8a ed. São Paulo: Revinter; 2005. p. 82.
2. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S6-9.
3. Panel de expertos de Gesida, Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). [Recommendations of Gesida/PNS/AEEH for the management and treatment of the adult patient co-infected with HIV and hepatitis A, B and C virus]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(1):31.e1-31. Spanish.
4. Mello CE, Pires MM. Coinfeção pelos vírus da hepatite B e da imunodeficiência humana. Rio de Janeiro: Rubio; 2006. p. 153-65.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Análise do banco de dados nacional de AIDS, 1980 a 2006 e gestante HIV+, 2000 a 2006 [Internet]. Boletim epidemiológico AIDS e DSTs – ano III, n. 1. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006. [citado em 2007 Jan 10]. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/periodicos/BOLETIM2006internet.pdf>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. AIDS: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento, 2004. [citado 2006 Nov 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>
7. Souza MG, Passos AD, Machado AA, Figueiredo JF, Esmeraldino LE. [HIV and hepatitis B virus co-infection: prevalence and risk factors]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37(5):391-5. Portuguese.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS-PNSDST/AIDS. Fluxograma para diagnóstico sorológico do HIV, 2004. [citado 2004 Abr 4]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>
9. Mendes CG, Mello CE. Diagnóstico imuno sorológico das hepatites virais in: Coelho, HS, Soares JA, Brandão-Mello CE, editores. *Hepatites.* Rio de Janeiro: Rubio; 2006. p. 88-97.
10. Ferraz GG, Menezes JA, Gazineo JL, Passoni LF, Lessa MP, Pinto PT, et al. Prevalência de infecção pelo vírus B e C da hepatite em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Rev Med HSE.* 2002;36(1):6-11.
11. Pavan MH, Aoki FH, Monteiro DT, Gonçalves NS, Escanhoela CA, Gonçalves Júnior FL. Viral hepatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis.* 2003;7(4):253-61.
12. Rodríguez-Méndez ML, González-Quintela A, Aguilera A, Carballo E, Barrio E. Association of HCV and HBV markers in Spanish HIV-seropositive patients in relation to risk practices. *Hepatology.* 2003;50(5):2093-7.
13. Monteiro MR, Passos AD, Figueiredo JF, Gaspar AM, Yoshida CF. [Serological markers of hepatitis B in users of services at an HIV Testing Center]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(1):53-9. Portuguese.

Análise de prontuários de pacientes com câncer de mama em tratamento com bisfosfonatos: fator de risco para manifestações orais e osteonecrose induzida*

Analysis of medical records of patients with breast cancer on treatment with bisphosphonates: risk factor for oral manifestations and induced osteonecrosis

Allana da Silva e Silva¹, Thalita Santana Conceição¹, Kátia Maria Martins Veloso², Maria do Socorro de Sousa Cartágenes³

*Recebido do Hospital do Câncer Aldenora Belo. São Luis, MA, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A terapêutica do câncer de mama (CM) merece ser avaliada com cuidado antes de ser prescrita, pois dentre as opções, existem os bisfosfonatos que mostram relação com a indução a osteonecrose dos maxilares. O objetivo deste estudo foi verificar o uso de bisfosfonato na terapêutica anticâncer e a sua relação com osteonecrose induzida através da análise de prontuários de portadoras do câncer de mama. **MÉTODOS:** Estudo longitudinal com dados coletados de pacientes que com diagnóstico de câncer de mama entre 2007 e 2008, internadas no Hospital Aldenora Belo, referência neste tipo de tratamento em São Luis/MA, usuárias de bisfosfonato há mais de um ano, sendo a amostra formada por 31 mulheres. **RESULTADOS:** Das 31 pacientes em tratamento que compuseram a amostra (20,6%), 3 (1,99%) vieram a óbito, 13 (8,63%) desistiram e 15 (9,96%) continuaram, com maioria pertencentes a faixa etária superior aos 40 anos e usuárias de pamidronato por via venosa, sendo, este dois fatores, por si só, fatores de risco. Observou-se apenas um caso de destruição óssea craniofacial com comprovada associação entre idade e uso prolongado do fármaco. **CONCLUSÃO:** Constatou-se que o pamidronato nunca é o fármaco de primeira escolha, seus efeitos colaterais são significantes. Quanto à osteonecrose induzida, não há nenhum caso confirmado nos prontuários, visto que o diagnóstico é complexo (acompa-

nhamento clínico e radiográfico) além do Cirurgião Dentista não fazer parte da equipe multidisciplinar do hospital.

Descritores: Neoplasias da mama/quimioterapia; Difosfonatos/uso terapêutico; Antineoplásicos/efeitos adversos; Osteonecrose/induzido quimicamente; Fatores de risco.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The treatment of breast cancer (BC) must be carefully evaluated before being prescribed, since there are, among the options, bisphosphonates that show a relation with the induction of osteonecrosis of the jaw. The aim of this study was to investigate the use of bisphosphonates in anticancer therapy, and its relationship to induced osteonecrosis by analyzing medical records of patients with breast cancer. **METHODS:** A longitudinal study with data collected from patients diagnosed with breast cancer between 2007 and 2008, admitted at Hospital Aldenora Belo, a reference in this type of treatment in the city of São Luis, in the state of Maranhão, who were bisphosphonate users for over a year, with the sample being comprised of 31 women. **RESULTS:** Of the 31 patients treated in the sample (20.6%), 3 (1.99%) died, 13 (8.63%) quit and 15 (9.96%) continued, with most of them aged over 40 years, and users of intravenous pamidronate, these two factors alone being risk factors. There was one case of craniofacial bone destruction with proven association with age and prolonged use of the drug. **CONCLUSION:** It was found that pamidronate is never the first-choice drug, its side effects are significant. Regarding induced osteonecrosis, there is no confirmed case in the records, since the diagnosis is complex (clinical and radiographic monitoring) and also because the Dentist is not part of the multidisciplinary team at the hospital.

Keywords: Breast neoplasms/drug therapy; Diphosphonates/therapeutic use; Antineoplastic agents/adverse effects; Osteonecrosis/chemically induced; Risk factors.

INTRODUÇÃO

Estudar farmacocinética clínica é indispensável para que se atenda um paciente com segurança, conhecendo a relação de dose e efeito, de forma a maximizar o efeito terapêutico e minimizar os efeitos adversos⁽¹⁾. É importante que o Cirurgião-Dentista faça

1. Universidade Federal do Maranhão, Faculdade de Odontologia. São Luis, MA, Brasil.

2. Universidade Federal da Paraíba e Instituto Florence de Ensino Superior. São Luis, MA, Brasil.

3. Universidade Federal da Paraíba e Universidade Federal do Maranhão. São Luis, MA, Brasil.

Apresentado em 27 de fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 10 de julho de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dra. Kátia Maria Martins Veloso
Rua das Mangueiras, 13 – Centro
65010-360 São Luis, MA, Brasil.
E-mail: kmmv69@hotmail.com

uma anamnese detalhada do paciente, no que diz respeito a outros problemas de ordem sistêmica e a terapêutica adotada, que podem trazer lesões na cavidade oral.

A terapia farmacológica com bisfosfonatos é indicada em casos de câncer de mama (CM) e câncer de próstata (CP) com metástases ósseas, em casos de mielomas múltiplo, osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna e osteogênese imperfeita⁽²⁾.

Os bisfosfonatos agem sobre os osteoclastos inibindo a reabsorção óssea, pois se ligam a minerais ósseos encontrados na matriz e só são liberados lentamente no momento em que os osteoclastos absorvem o osso⁽³⁾. São divididos em três níveis, segundo a atividade que desenvolvem sendo que, o que os difere um do outro, são mudanças na sua estrutura. Os principais são o etidronato (1ª geração), alendronato e pamidronato (2ª geração) e risedronato e zoledronato (3ª geração). De uma geração para outra, há um melhor desempenho no que diz respeito à propriedade antirreabsortiva⁽⁴⁾. Pamidronato e zoledronato são os mais receitados na terapêutica oncológica. Trata-se de bisfosfonatos nitrogenados que proporcionam acúmulo e permanência da matriz óssea em um grande intervalo de tempo, o que favorece o quadro de osteonecrose maxilar⁽⁵⁾. Na terapia do CM os bisfosfonatos são indicados visando redução da dor e diminuição da incidência de novas metástases⁽⁶⁾. Podem ser administrados tanto por via oral quanto por via venosa, sendo esta segunda mais comum na terapia das neoplasias⁽⁷⁾. As osteonecroses maxilar e mandibular induzidas por bisfosfonatos são doenças que acometem o tecido ósseo e a medula óssea, cujo substrato morfológico é o infarto ósseo. Ocorre reabsorção dos osteócitos e aparecimentos de lacunas vazias, que aumentam de volume⁽⁸⁾. São fatores de risco para osteonecrose: extração dentária concomitante ao uso de bisfosfonatos, terapia com pamidronato/ácido zoledrônico (BF), idade do paciente e tempo de diagnóstico da doença⁽⁹⁾.

A literatura aponta ao crescimento do número de casos no que diz respeito à osteonecrose e a irreversibilidade de suas lesões. Portanto, torna-se necessário que o paciente antes de iniciar a terapia seja informado dos possíveis efeitos adversos, além de realizar acompanhamento odontológico⁽¹⁰⁾.

Em se tratando de osteonecrose, existe um conjunto de tratamentos que visam não curar o paciente, mas sim, lhe proporcionar melhor qualidade de vida, tanto no aspecto físico como social⁽¹¹⁾. Os procedimentos vão desde a troca do fármaco, antibioticoterapia, uso de oxigênio hiperbárico e enxágue antimicrobiano oral diário ou irrigação (preconiza-se clorexidina a 0,12%), até procedimentos mais complexos como a sequestrectomia, a ressecção óssea e a cirurgia⁽¹²⁾. O presente estudo objetivou realizar uma análise quantitativa e qualitativa dos prontuários das mulheres com CM em tratamento com bisfosfonatos no hospital de referência para o tratamento de CM.

MÉTODOS

Estudo do tipo longitudinal, onde se definiu pela realização do monitoramento de manifestações orais advindas do uso de bisfosfonatos com uso superior a um ano de tratamento.

Para composição da amostra foram selecionados os prontuários de pacientes atendidos entre 2007 e 2008, e com prescrição de bisfosfonatos superior a 365 dias e atendidos no hospital do estudo. A partir da amostra selecionada, realizou-se uma análise retrospectiva dos prontuários. A análise buscou dados referentes à identificação

da paciente, idade, ocupação, tempo do diagnóstico, fármacos utilizados do tipo bisfosfonatos, tempo de tratamento com o bisfosfonato, vias utilizadas para sua administração e posologia.

Pelas informações obtidas por meio dos prontuários, foi realizada uma análise estatística descritiva qualitativa, tabelas de frequência e tabelas cruzadas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, processo nº 279/2010.

RESULTADOS

O estudo foi constituído de 150 prontuários de pacientes com diagnóstico de CM no período do estudo, sendo que em 50 (33,3%) destes casos o bisfosfonato foi prescrito. Porém apenas 31 pacientes serviram para compor a presente amostra (20,6%). Da amostra total de 31 pacientes, 3 (1,99%) vieram a óbito e 13 (8,63%) desistiram do tratamento, restando apenas 15 (9,96%) pacientes em tratamento (Figura 1).

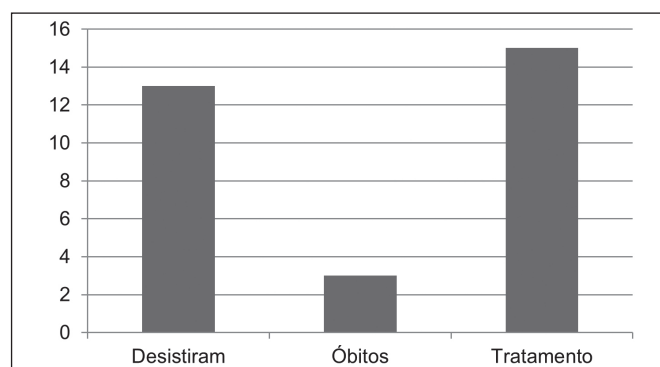


Figura 1 – Composição da amostra.

A análise dos resultados mostrou que a faixa etária das pacientes em tratamento era entre 35 e 80 anos. Verificando-se o tempo que os indivíduos utilizam o bisfosfonato, o tempo mínimo foi de um ano e o máximo de 3 anos e 8 meses, com média aritmética de 2 anos e 2 meses e desvio padrão de 0,79. A figura 2 demonstra o perfil socioeconômico das pacientes.

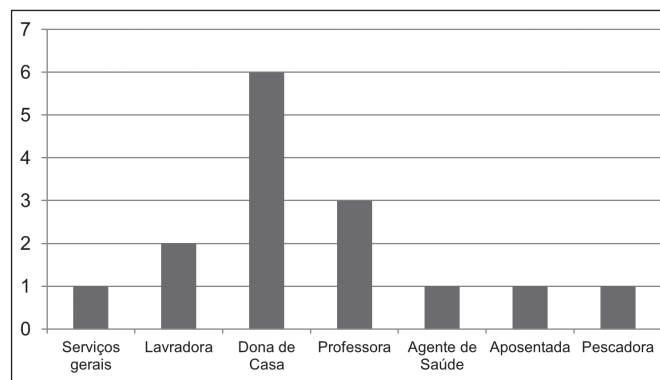


Figura 2 – Perfil socioeconômico das pacientes.

No estudo dos 150 prontuários das pacientes que foram diagnosticadas com CM nos período do estudo, encontrou-se, 31 mulheres que se enquadraram no objeto de estudo, sendo que desta

amostra, 3 vieram a óbito e 13 desistiram do tratamento. Entretanto, das 3 pacientes que vieram a óbito, somente uma usou o pamidronato por mais de um ano e meio, com posterior óbito e teve no seu prontuário o relato de destruição óssea craniofacial. Das 15 pacientes que continuaram em tratamento, todas utilizaram o pamidronato, que é um bisfosfonato de segunda geração, de aplicação por via intravenosa ou endovenosa, que comercialmente é vendido com o nome Aredia.

Em 5 casos o pamidronato sempre foi administrado isolado. Em 3 casos o fármaco sempre foi administrado associado com outro fármaco, com a cisplatina (2 casos) e com gemzar (1 caso). Nos 7 casos restantes, havia outros fármacos (taxotere, paclitaxel, ciclofosfamida, doxorubicina, dexametasona e cisplatina) associados ao pamidronato, porém essa associação foi de curta duração, de dois meses e um ano, como demonstrado na figura 3.

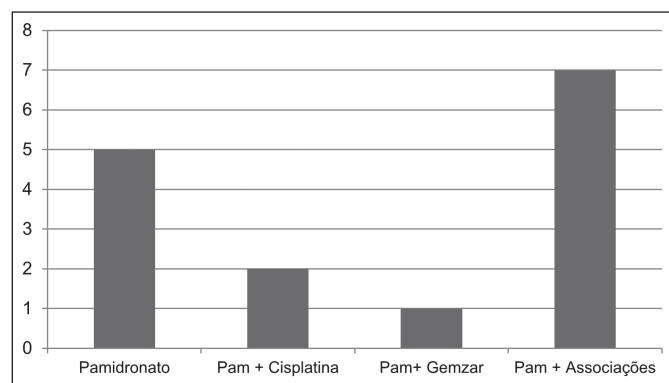


Figura 3 – Tipos de prescrição de bisfosfonatos.

Todas as pacientes que continuaram em tratamento faziam quimioterapia e radioterapia local da mama associada.

Sabe-se que esse fármaco só é utilizado em casos avançados de CM, nos quais há metástase. Portanto, o pamidronato em nenhum dos casos foi o fármaco de primeira escolha, sendo a dose administrada, geralmente é de 90 mg, o que corresponde a dose máxima comercializada.

Quanto a associação com o fator idade, foram encontrados 2 casos em que as pacientes foram diagnosticadas com CM na terceira década de vida, 7 casos na quarta década, 4 casos na quinta década e 2 na sétima década de vida.

Após administração do fármaco, ressaltou-se o surgimento de alterações no sistema estomatognático nas 15 pacientes em tratamento como a halitose, a dislalia, a disfagia, dor, náuseas e perda do apetite, todas de interesse para o Cirurgião-Dentista.

DISCUSSÃO

O uso de bisfosfonatos vem crescendo em pacientes que possuem doença metastática, incluindo o CM, isso porque seu uso proporciona não a cura do paciente, mas garante melhora na qualidade de vida, reduzindo ou eliminando a dor, as chances de fratura óssea, hipercalemia e compressão da medula espinhal, garantindo melhor expectativa de vida a quem faz uso do fármaco. A osteonecrose surge como efeito adverso do fármaco, sua patogenia ainda é questionável, sabe-se que há uma necrose óssea em decorrência de modificações que surgem tanto no sistema vascular como

no sistema ósseo, gerando déficit de reparo ósseo. A literatura mostra poucos casos referentes a osteonecrose induzida, porém não significa que há poucos casos, e sim, que este tão potente efeito colateral é de caráter cumulativo e persistente nos ossos⁽¹³⁾. São fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose: administração por via parenteral, imunossupressão, diabetes, infecções, traumas, associação com outros quimioterápicos e/ou corticosteroides, a classe do fármaco, o tempo de tratamento e realização de processos traumáticos na cavidade oral (exodontias, cirurgias periodontais). Seria de bom senso que antes do tratamento com o bisfosfonato a paciente realizasse uma consulta odontológica prévia, com especial atenção à periodontia, de forma a evitar focos de infecção que poderiam gerar a osteonecrose. Depois do início do tratamento com o fármaco, a paciente deve procurar o dentista regularmente para fazer controle de higiene oral e de outros fatores desencadeadores. No tratamento odontológico de pacientes com osteonecrose devem-se evitar procedimentos invasivos, se estes forem necessários, deve haver um consenso entre o oncologista e o dentista para suspensão de tratamento com bisfosfonato antes do procedimento^(14,15).

Neste estudo, existem duas hipóteses para desistência das pacientes ao tratamento antineoplásico com o pamidronato: uma, é o fato de residirem no interior do estado, portanto, levando em consideração as dimensões geográficas do estado, longe do serviço especializado, o que dificulta e onera o tratamento; a outra hipótese é a desistência pela intolerância aos fortes efeitos adversos da terapêutica, como dor, disfagia, dislalia, dificuldade na realização de higiene oral⁽¹⁶⁾, halitose, comunicação buço-sinusal, náuseas e exposição de osso⁽¹⁷⁾. O estudo dos prontuários mostrou que todas as 15 pacientes em tratamento possuem alterações no sistema estomatognático e digestivo, o que dificulta a comunicação, alimentação e receio em fazer as sessões seguintes de quimioterapia. A paciente que veio a óbito teve em seu prontuário relato de destruição óssea dos maxilares, além de neuralgia da face, vômito e perda do apetite. O que sugere que essas alterações podem ter sido oriundas do fármaco ou da doença em si. A paciente possuía dois fatores de risco: a idade (57 anos) e uso crônico do pamidronato (um ano e meio). A literatura relata a idade como fator de risco⁽¹²⁾, provavelmente em decorrência das alterações hormonais e fisiológicas que ocorrem no corpo humano, principalmente no que diz respeito ao mecanismo de remodelação óssea, onde a reabsorção óssea é maior do que a aposição. Por outro lado, o tempo de exposição ao fármaco é proporcional às chances de desenvolvimento da osteonecrose, quanto maior o tempo de uso do fármaco, maior probabilidade de desenvolver a doença⁽¹⁸⁾.

O estudo demonstrou ainda que 13 pacientes utilizaram o bisfosfonato em uma fase de risco: acima de 40 anos.

Todas as 15 pacientes que continuavam em tratamento utilizavam, em sua terapêutica, o pamidronato, fármaco que possui melhor propriedade antirreabsortiva quando comparado aos de primeira geração, só perdendo para o zolendronato que é o bisfosfonato mais potente (3ª geração)⁽¹⁹⁾.

Em todos os casos, a administração ocorre por via endovenosa ou intravenosa, melhorando a biodisponibilidade e confirmando o que há na literatura, de que pacientes que utilizam bisfosfonatos por estas vias possuem risco superior de desenvolver osteonecrose quando comparados aos que utilizam por via oral. Isto porque a biodisponi-

bilidade de um fármaco, quando administrado por via oral é reduzida, devido ao mecanismo de primeira passagem do estômago⁽²⁰⁾.

Em todos os casos o pamidronato é administrado na dose máxima comercializada de 90 mg. Há de se averiguar se essa dose não pode ser aumentada aos poucos (15 mg, 30 mg, 60 mg e 90 mg), de forma a testar a hipótese de que quanto menor a dose, menores os efeitos adversos, pois não existem relatos na literatura científica. Todas as associações verificadas ocorreram em um período relativamente curto de administração, de dois meses a um ano, o que levaria os efeitos adversos oriundos das combinações seja transitório e que cessem com o fim da administração combinada. Confirmando o que há na literatura, não há em nenhum caso associação de pamidronato e ácido zolendronico⁽¹²⁾.

Neste estudo, 15 pacientes foram submetidas a outros quimioterápicos e radioterapia da mama associadas ao tratamento do câncer. Há, pois, a necessidade de novos estudos que mostrem se é essa associação de fatores ou se é o bisfosfonato em si que leva a osteonecrose induzida.

CONCLUSÃO

O estudo mostrou que o pamidronato nunca é o fármaco de 1ª escolha para uso na terapia antineoplásica, só sendo indicado em caso de metástases.

O surgimento de efeitos adversos após administração do pamidronato é significativo. Quanto ao surgimento da osteonecrose induzida, neste caso, não há nenhuma confirmação, apenas suposições, visto que o Cirurgião-Dentista não faz parte da equipe multidisciplinar de tratamento ao câncer na instituição e o diagnóstico da osteonecrose não é tão simples, devendo ser feito através do acompanhamento clínico (dor, halitose, problemas periodontais, disfagia, dislalia, náuseas, tumefação, edema), histológico (inflamação e osso necrótico) e radiográfico (área radiolúcida) dos pacientes por parte da Odontologia.

Há necessidade de novos estudos que verifiquem se é o bisfosfonato em si que causa a osteonecrose, ou se é o complexo bisfosfonato e associações que levam ao desenvolvimento de tal manifestação. A prevenção ainda é a melhor solução, todo paciente que procura tratamento odontológico que usa ou já usou bisfosfonato, deve ser visto como paciente de risco; candidato a osteonecrose.

REFERÊNCIAS

1. Buxton IL. Farmacocinética e farmacodinâmica: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação de fármacos. In: Brunton LL, Laza JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman as bases farmacológicas e terapêuticas. 11ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil; 2006. p. 1-25.
2. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004;98(1):259-60. Comment in: Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;99(2):135.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Metabolismo ósseo. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Farmacologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 461-70.
4. Tenenbaum AD, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. J Periodontol. 2002;73(7):813-22.
5. Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. Aust Dent J. 2003;48(3):268-70.
6. Pavliskis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005;20(3):C003474.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Metabolismo ósseo. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Farmacologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 461-70.
8. Brasileiro Filho G. Sistema ósteo-muscular. In: Brasileiro Filho G. Bogliolo patologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. p. 1034-60.
9. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. Am J Clin Oncol. 2002;25(2):168-71.
10. Santos PS, Gambirazi LM, Felix VB, Magalhães MH. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doença neoplásica sob uso de bisfosfonatos. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(6):501-4.
11. Souza LN, Souza ACR, Mari VF, Borges AP, Alvarenga RL. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: revisão de literatura e apresentação de um caso clínico. Rev Port Estomatol Med Dent Cirurg Maxilo [Internet]. 2009 [citado 2012 Nov 21];50(4):229-36. Disponível em: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90137543&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=330&ty=23&accion=L&origen=elsevierpt%20&web=http://www.elsevier.pt&lan=pt&fichero=330v50n04a90137543pdf001.pdf
12. Gegler A, Cherubini K, Figueiredo MA, Yurgel LS, Azambuja AA. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos. Rev Bras Cancerol [Internet]. 2006 [citado 2012 Out 21];52(2):25-31. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_52/v01/pdf/relato_caso.pdf
13. Martins MA, Del Giglio A, Martins MD, Pavesi VC, Lascalas CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31(1):41-6.
14. Ferreira Junior CD, Casado PL, Barboza ES. Osteonecrose associada aos bisfosfonatos na odontologia. Rev Periodontol. 2007;17(3):24-30.
15. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Migliorati CA, et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis an American Academy of Oral Medicine Position Paper. J Am Dent Association. 2006;136(12):1658-68. Erratum in: J Am Dent Assoc. 2006;137(1):26. Comment in: J Am Dent Assoc. 2006;137(4):441. J Am Dent Assoc. 2006;137(4):443-4; author reply 444-5. J Am Dent Assoc. 2006;137(4):441-2; author reply 442-3. Am Dent Assoc. 2006;137(5):584; discussion 584.
16. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol. 2003;21(3):4253-4.
17. Almeida JP. Osteonecrose de maxila associada a exodontia concomitante ao tratamento quimioterápico. In: XII Congresso Brasileiro de Estomatologia; 2004 jul. 18-22. Anais. Cabo Frio, RJ : FAPERJ; 2004. p. 79-80.
18. Nunes V, Lopes B, Lordani RX, Alves J, Rocha R, Machado W, et al. Uso de bisfosfonatos em pacientes com câncer e sua associação com a osteonecrose dos ossos maxilares: uma revisão de literatura. Rev Periodontol [Internet]. 2010 [citado 2012 Set 15];20(3):20-7. Disponível em: http://www.revistasobrape.com.br/arquivos/2010/revista_sobrape_setembro_2010.pdf
19. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol. 2008;44(9):857-69.
20. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol. 2005;32(1):1123-8.

Avaliação do efeito de suplementos antioxidantes sobre o estresse oxidativo cerebral e pulmonar e na sobrevivência de camundongos infectados pelo *Plasmodium berghei**

Evaluation of the effect of antioxidant supplements on brain and lung oxidative stress and on the survival of Plasmodium berghei-infected mice

Laura Vianna Warwick¹, Danilo Moreira¹, Rafael Quadros Gomes¹, Eliete Pereira de Carvalho¹, Sandro Percário¹

*Recebido da Universidade Federal do Pará. Belém, PA, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Mecanismos patogênicos desencadeados pelo *Plasmodium berghei* sugerem que suplementação prévia com antioxidantes possa exercer papel preventivo ao estabelecimento da malária. O objetivo deste estudo foi estudar os efeitos de suplementos antioxidantes sobre o estresse oxidativo cerebral e pulmonar e sobre a sobrevivência de camundongos infectados. **MÉTODOS:** Estudo experimental que utilizou camundongos divididos em 3 grupos de 10 animais cada. O grupo I correspondeu ao grupo controle positivo, o grupo II foi formado por animais tratados com N-acetilcisteína e o grupo III com *Agaricus sylvaticus*. Observou-se a sobrevivência e coletaram-se amostras de tecido pulmonar e cerebral no dia de óbito de cada animal. Avaliou-se a parasitemia, os níveis de malondialdeído e a capacidade antioxidante equivalente ao trolox. **RESULTADOS:** Não se encontrou relação significativa entre a administração prévia de *Agaricus sylvaticus* e N-acetilcisteína e o tempo de sobrevivência ou sobre a parasitemia dos animais infectados. Entretanto, níveis de malondialdeído no cérebro dos animais do grupo controle foram significativamente maiores ($p < 0,0001$) que do N-acetilcisteína e *Agaricus sylvaticus*, sendo os valores do N-acetilcisteína menores que do *Agaricus sylvaticus*. Para capacidade antioxidante equivalente ao trolox cerebral, o grupo N-acetilcisteína apresentou valores significativamente maiores ($p < 0,05$) que o *Agaricus sylvaticus*. Encontrou-se moderada correlação negativa ($r = -0,73$; $p = 0,02$) entre malondialdeído cerebral e sobrevivência. **CONCLUSÃO:** Estes dados sugerem que, apesar do nível de estresse oxidativo apresentar correlação negativa com

a sobrevivência dos animais, o uso de suplementos antioxidantes não promoveu aumento na expectativa de vida dos animais suplementados. Isto pode ter decorrido das doses utilizadas de antioxidantes ou das substâncias empregadas.

Descritores: *Agaricus sylvaticus*; Malária; N-acetilcisteína; Antioxidantes; Estresse oxidativo; Camundongos.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Pathogenic mechanisms triggered by *Plasmodium berghei* suggest that prior supplementation with antioxidants may have a preventive role in the onset of malaria. The objective of this study was to study the effects of antioxidant supplements on brain and pulmonary oxidative stress and on the survival of infected mice. **METHODS:** An experimental study using mice, which were divided into 3 groups of 10 animals each. Group I corresponded to the positive control group, group II was formed by animals treated with N-acetylcysteine and group III with *Agaricus sylvaticus*. Survival was observed and samples of lung and brain tissues were collected on the day of death of each animal. Parasitemia, the levels of malondialdehyde, and antioxidant capacity equivalent to trolox were evaluated. **RESULTS:** There was no significant relationship between prior administration of *Agaricus sylvaticus* or N-acetylcysteine and the survival or parasitemia of infected animals. However, levels of malondialdehyde in the brain of animals from control group were significantly higher ($p < 0.0001$) than those of N-acetylcysteine and *Agaricus sylvaticus*, and values from of N-acetylcysteine were lower than of *Agaricus sylvaticus*. For brain antioxidant capacity equivalent to trolox, N-acetylcysteine group showed significantly higher values ($p < 0.05$) than *Agaricus sylvaticus*. A mild negative correlation ($p = 0.02$ and $R = -0.73$) between brain malondialdehyde and survival was found. **CONCLUSION:** These data suggest that, although the levels of oxidative stress presented negative correlation with animals survival, the use of antioxidant supplements did not provide an increase in life expectancy of supplemented animals. This may have occurred due to the doses of antioxidants or of substances used.

Keywords: *Agaricus sylvaticus*; Malaria; N-acetylcysteine; Antioxidants; Oxidative stress; Mice.

1. Universidade Federal do Pará. Belém, PA, Brasil.

Apresentado em 14 de janeiro de 2013.

Aceito para publicação em 05 de julho de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Prof. Sandro Percário

Laboratório de Pesquisas em Estresse Oxidativo

Instituto de Ciências Biológicas - UFPA

Av. Augusto Correa, 1 – Guamá

66075-110 Belém, PA, Brasil.

E-mail: percario@ufpa.br

INTRODUÇÃO

A malária representa um grave problema de saúde pública no mundo, com cerca de 40% da população exposta ao risco de contrair a doença em mais de 100 países. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que haja cerca de 300 a 500 milhões de novos casos e cerca de um milhão de mortes por ano. No Brasil, a doença apresenta elevado risco de transmissão na região da Amazônia Legal, com incidência bastante elevada (IPA 15,9/1.000)⁽¹⁾.

A elevada mortalidade da doença decorre da falta de conhecimento dos complexos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na doença, à despeito dos extensos esforços no estudo desta antiga doença. Entretanto, modernamente discute-se o envolvimento dos radicais livres, através do estresse oxidativo, na fisiopatogenia da malária⁽²⁻⁹⁾. Também se discute o papel do óxido nítrico (NO)^(10,11) e das defesas antioxidantes⁽¹²⁻¹⁴⁾ nestes processos.

De fato, a infecção pelo *Plasmodium berghei* (PB) envolve diversas vias de regulação redox em diferentes estágios evolutivos do parasita. Nesse sentido, parece haver correlação entre estas vias e os mecanismos patogênicos desencadeados ou induzidos pelo parasita na célula hospedeira. Tais mecanismos têm como base a produção de radicais livres e defesas antioxidantes nas células hospedeiras, integradas à expressão de citocinas diversas com o intuito de debelar a infecção⁽²⁻¹⁴⁾. Contudo, a relação entre o estado redox do parasita e das células hospedeiras é muito complexa, inclusive envolvendo a produção de NO^(10,11).

Por outro lado, fármacos antimaláricos também são indutores de estresse oxidativo, tais como a cloroquina e a artemisinina⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, o que torna o panorama redox nesta doença bastante complexo e intrincado.

Adicionalmente, os plasmódios são altamente suscetíveis a alterações no equilíbrio redox, as quais podem contribuir para manifestações da doença, tal como a malária cerebral⁽¹⁰⁾, bem como as alterações oxidativas em eritrócitos infectados com *P. falciparum* parecem estar associadas ao envelhecimento acelerado destas células e contribuir para o desenvolvimento da anemia apresentada por estes indivíduos⁽¹¹⁾. O desenvolvimento da anemia pode promover alterações da fisiologia circulatória, levando a existência de momentos alternados de hipóxia com manutenção da oxigenação tecidual em níveis basais, favorecendo a participação da síndrome de isquemia e reperfusão, responsável pela produção adicional de radicais livres⁽¹⁷⁾.

Por outro lado, para se proteger da agressão oferecida pelo estresse oxidativo intraeritrocitário, o parasita possui uma organela capaz de produzir o antioxidante ácido alfa lipóico. Esta organela, o apicoplasto, foi provavelmente incorporada ao parasita como adaptação evolutiva, uma vez que também está presente como simbionte em algas vermelhas⁽¹⁸⁾. Outras moléculas antioxidantes são produzidas pelo parasita e incluem a glutatona (GSH)⁽¹⁴⁾, a vitamina B6⁽¹⁹⁾, as enzimas superóxido dismutase e outras⁽²⁰⁾.

Adicionalmente, a expressão de citocinas pela hemozoína, um metabólito do parasita liberado durante a esquizogonia, parece ser dependente da produção de radicais livres e pode ser inibida pela adição da enzima antioxidante superóxido dismutase⁽²⁰⁾.

Segundo alguns autores o potencial antioxidante dos cogumelos do gênero *Agaricus* pode interferir na sobrevivência do hospedeiro

infectado pelo *Plasmodium*. Sabe-se que muitos dos constituintes presentes no *Agaricus sylvaticus* (AS) possuem atividades antioxidantes, como por exemplo, isoflavona, riboflavina, dentre muitos outros^(21,22). Como ocorre esse processo e quais fatores interferem nas alterações oxidativas do hospedeiro ainda encontra-se em fase de investigação^(23,24).

Diante do papel do estresse oxidativo na fisiopatologia da doença, a suplementação prévia com fontes ricas em antioxidantes apresenta potencial para prevenção do estabelecimento da doença e, dentre o universo de antioxidantes existentes, dois são particularmente interessantes: a N-acetilcisteína (NAC), única substância exógena indutora de síntese endógena de glutatona reduzida conhecida até o momento⁽¹²⁾ e os cogumelos do gênero *Agaricus*, identificados como portadores de elevada capacidade antioxidante total⁽²⁴⁾.

Assim, os objetivos do presente estudo foram avaliar o efeito da administração prévia de suplementação nutricional antioxidante com *Agaricus sylvaticus* ou N-acetilcisteína na evolução da malária e sobre o tempo de sobrevivência de camundongos infectados pelo PB e verificar a existência de correlação entre o estresse oxidativo pulmonar e cerebral com a parasitemia dos animais.

MÉTODOS

Estudo do tipo experimental realizado entre janeiro e agosto de 2011. Foram utilizados 30 camundongos (*Mus musculus*) machos da raça Swiss, adultos jovens, procedentes do Biotério do Instituto Evandro Chagas (IEC), Belém/PA. Os animais foram divididos randomicamente em três grupos, que foram acompanhados diariamente para observação da sobrevivência, sendo realizadas coletas de amostras de sangue, tecido pulmonar e cerebral no dia relatado como de óbito de cada animal para realização da parasitemia, bem como para dosagem de marcadores de estresse oxidativo e da defesa antioxidante. Os grupos foram constituídos em Grupo I - Grupo controle - GC (n=10): corresponde ao grupo positivo constituído por animais que foram infectados pelo *P. berghei*; Grupo II - NAC (n=10): animais infectados pelo *P. berghei* e tratados com NAC; Grupo III - AS (n=10): animais infectados pelo *P. berghei* e tratados com *Agaricus sylvaticus*.

Os camundongos foram induzidos à malária pela inoculação intraperitoneal de 10⁽⁷⁾ hemácias infectadas pelo PB, diluídas em 0,2mL de solução salina estéril. A cepa de PB foi fornecida pelo Laboratório de Neuroquímica da Universidade Federal do Pará. Após a inoculação das hemácias infectadas nos animais dos três grupos, estes foram acondicionados em gaiolas individuais para roedores e mantidos com ração e água *ad libitum*.

Os animais do grupo NAC foram pré-tratados com os antioxidantes NAC, em forma de solução aquosa a 5%, na dose de 0,4mL/kg de peso corporal do animal, ou *Agaricus sylvaticus* (grupo AS), em forma de solução aquosa a 1%, na dosagem de 0,2mL/kg de peso corporal. Os suplementos foram administrados por gavagem 24h antes e a cada 24h, após a infecção pelos plasmódios, até o dia de óbito.

Homogeneizado de tecidos: após a retirada de fragmento do tecido para realização de exame anatomopatológico, a massa pulmonar e cerebral restante retirada dos animais foi pesada e acrescida de solução tampão salina fosfato PBS na proporção 1:10 (m:m).

Na sequência, dentro do copo béquer em que foram pesados, o pulmão e o cérebro foram picotados com tesoura de ponta fina para produzir fragmentos menores, com a finalidade de facilitar a sua homogeneização. O processo de homogeneização foi realizado em um disruptor de células ultrassônico (Thornton, D. Cel), por um tempo de quatro minutos após a sintonização da agulha de homogeneização, estando o aparelho selecionado na potência de 10 W. Durante o processo de homogeneização o copo béquer contendo o material foi mantido dentro de gelo picado para evitar que o calor produzido no processo comprometesse a viabilidade das amostras.

O potencial antioxidante foi determinado segundo a sua equivalência a um potente antioxidante conhecido, o trolox (ácido 6-hidroxi-2, 5, 7,8-tetrametilcromono-2-carboxílico; Aldrich Chemical Co 23881-3), análogo sintético hidrossolúvel da vitamina E. Trata-se de uma técnica colorimétrica baseada na reação entre o ABTS (2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-ácido-6-sulfônico-diamônio – Sigma A1888) com persulfato de potássio (K₂S₂O₈), produzindo diretamente o radical cátion ABTS^{•+}, cromóforo de coloração verde/azul, com absorvância máxima nos comprimentos de onda 645, 734 e 815nm 21-22. A adição de antioxidantes a este radical cátion pré-formado o reduz novamente a ABTS, na extensão e escala de tempo dependente da capacidade antioxidante, concentração de antioxidantes e duração da reação. Isto pode ser mensurado por espectrofotometria pela observação da mudança na absorvância lida a 734nm durante um determinado intervalo de tempo. Assim, a extensão da descoloração como índice de inibição do radical cátion ABTS^{•+} é determinada como a atividade antioxidante total da amostra, sendo então calculada a sua relação com a reatividade do trolox como padrão, sob as mesmas condições. Os resultados finais foram expressos em micromoles por litro (µM/L) correspondente à concentração do trolox com capacidade antioxidante equivalente à da amostra testada, padrão de medida este denominado TEAC (trolox equivalent antioxidant capacity)^(25,26).

Dosagem do malondialdeído (MDA)

Baseia-se na reação de duas moléculas do ácido tiobarbitúrico (TBA) com uma molécula de MDA, formando um complexo TBA-MDA-TBA de cor rósea, com absorvância em 535 nm⁽²⁷⁻²⁸⁾. Com o propósito de verificar a parasitemia, foi realizado um esfregaço sanguíneo, corado pelos métodos de Giemsa e May-Grünwald, contando-se, em um total de 200 hemácias, o número de hemácias parasitadas. A razão entre o número de hemácias parasitadas e o número de hemácias contadas (200) foi considerada como o grau de parasitemia.

Análise estatística

Para cada parâmetro analisado foi realizado o teste de Variância Múltipla, através do uso do *software* Bioestat 5.0 (Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá, Belém – PA, Brasil). Quando se identificou a existência de diferenças significativas, estas foram exploradas em comparação pareada entre os grupos, através do teste de Tukey. Para verificação de possível correlação entre parâmetros, foi realizado o teste de correlação de Pearson, considerando-se os valores pareados de dois parâmetros obtidos para um mesmo animal, realizando-se os cálculos com os dados obtidos de todos os animais simultaneamente, independente do grupo a que pertençam. Para os pares de valores em que houve uma suspeita de relação linear, se fez uma análise de regressão utilizando-se todos os animais de ambos os grupos simultaneamente. Em todos os testes foi considerado um nível de significância de 5% (p<0,05).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com animais de experimentação da Universidade Federal do Pará, segundo Parecer MED 014/2008.

RESULTADOS

Quanto à investigação da relação entre a administração prévia de suplementação nutricional antioxidante com AS ou NAC e o tempo de sobrevivência dos animais infectados, o teste ANOVA (p=0,5021) indica que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os tempos de sobrevivência dos grupos de animais estudados. Estes dados estão apresentados na tabela 1.

Em relação à análise do estresse oxidativo pulmonar e cerebral dos camundongos, encontrou-se diferença significativa para análise de MDA no cérebro entre os grupos (p<0,0001), sendo os valores dos dois grupos suplementados menores que o GC. Esses dados foram explorados pelo teste de Tukey, ocorrendo significância entre GC e NAC (p<0,01), entre GC e AS (p<0,05) e entre NAC e AS (p<0,05).

Para o TEAC cerebral também houve significância estatística entre o AS e o GC (p=0,0409), bem como o AS apresentou valores estatisticamente menores que o NAC, com p<0,05 entre o NAC e o AS. Não foi encontrada significância na análise entre os grupos para o MDA e TEAC pulmonar, nem na parasitemia e sobrevivência dos grupos estudados.

Na investigação de possível correlação entre parâmetros através do teste de Pearson, não se encontraram correlações significativas, exceto moderada correlação positiva entre TEAC e sobrevivência para amostras pulmonares, quando se consideraram todos os animais (Figura 1; R=0,4540; p=0,0193), correlação negativa entre

Tabela 1 – Valores de Malondialdeído, capacidade antioxidante equivalente ao trolox, parasitemia e sobrevivência dos grupos estudados

Grupos	n	MDA (ng/mL)		TEAC (mmol/L)		Parasitemia (%)	Sobrevivência (dias)
		Cérebro	Pulmão	Cérebro	Pulmão		
GC	10	36956 ± 7034	6878 ± 4599	12,02 ± 2,77	18,29 ± 4,50	32,0 ± 18,2	10,1 ± 4,95
NAC	9	21255 ± 4669**	5092 ± 1647	13,36 ± 0,93	21,04 ± 3,50	32,4 ± 13,2	11,33 ± 4,58
AS	10	28673 ± 5880**	6769 ± 4039	11,48 ± 2,05#*	17,76 ± 4,33	28,6 ± 11,3	8,7 ± 4,83

MDA = malondialdeído; TEAC = capacidade antioxidante equivalente ao trolox; GC = grupo controle; NAC = animais tratados com N-acetilcisteína; AS = animais tratados com *Agaricus sylvaticus*.

*= p<0,05 versus GC; **=p<0,01 versus GC; #=p<0,05 versus NAC; ^=p<0,05 versus NAC.

MDA e sobrevivência para amostras cerebrais, quando se consideraram todos os animais ($R=-0,3862$; $p=0,0393$), além de forte correlação positiva entre MDA e parasitemia para amostras pulmonares, quando se consideraram só os animais do AS ($R=0,8182$; $p=0,0028$).

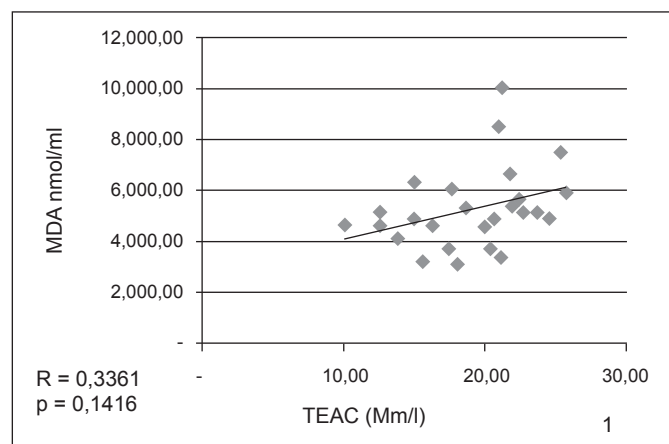


Figura 1 – Correlação entre a capacidade antioxidante equivalente ao trolox e sobrevivência em amostras pulmonares de camundongos, considerando todos os animais dos 3 grupos simultaneamente

TEAC = capacidade antioxidante equivalente ao trolox; MDA = malondialdeído.

DISCUSSÃO

Os mecanismos do envolvimento de antioxidantes e do estresse oxidativo na patogênese da malária em humanos ainda não estão claros. No entanto, tem se proposto que antioxidantes, tais como carotenoides ou vitamina E, poderiam fornecer proteção contra o estresse oxidativo induzido pela infecção do *Plasmodium*, modulando a resposta imune. Não obstante, a ação inibitória da NAC sobre a citoaderência de células vermelhas sanguíneas infectadas com *Plasmodium falciparum* também se deve a expressão de CD36 e dissolução de agregados pré-formados⁽¹²⁾.

A deformidade da população de eritrócitos infectados correlaciona-se diretamente com a gravidade da doença, o que compromete o fluxo da microcirculação sanguínea, parcialmente obstruído pela citoaderência das hemácias infectadas. Entretanto, suplementação com NAC ou outras moléculas antioxidantes atuam prevenindo e revertendo a deformidade induzida pelos produtos heme, bem como decorrentes das alterações oxidativas nos eritrócitos, promovendo dessa forma proteção ao hospedeiro e, desta forma, podendo estar relacionada a um maior tempo de sua sobrevivência.

Paralelamente, a despeito de se considerar a capacidade de induzir o estresse oxidativo como mecanismo de ação de fármacos antimaláricos, muito recentemente diversos extratos de plantas e outros produtos naturais tem sido testados em função de suas propriedades antioxidantes, assim, interferindo nos mecanismos da doença através de modulação da via de sinalização celular e não agindo diretamente sobre os parasitos, induzindo-lhes a morte. Esta abordagem tem apresentado resultados muito promissores, com taxas de atividade esquizotóxica e antiparasitárias elevadas, porém com menores alterações no balanço redox dos hospedeiros. Algumas das plantas testadas com este fim incluem folhas de *Piper betle* L.⁽²⁹⁾,

Anogeissus leiocarpus⁽³⁰⁾, sementes de *Nigella sativa*⁽³¹⁾, e flavonoides de *Artemisia annua* L.⁽³²⁾. Também se sugere que frutos de cacau possam apresentar efeito malaricida⁽³³⁾.

Adicionalmente, cogumelos *Agaricus sylvaticus*, que apresentam elevada capacidade antioxidante⁽²⁴⁾, foram testados em camundongos infectados pelo *P. berghei* promovendo aumento da capacidade antioxidante total dos animais, bem como diminuição de marcadores da peroxidação lipídica e do óxido nítrico em amostras de pulmão e cérebro desses animais. Estas alterações bioquímicas foram correlacionadas à redução significativa da parasitemia dos animais^(34,35).

Nesse sentido, no presente estudo encontrou-se diferença significativa entre os grupos estudados para valores de MDA das amostras cerebrais, evidenciando a ocorrência do estresse oxidativo no cérebro dos animais infectados, sendo que o grupo NAC apresentou valores menores que o AS, o que pode significar uma possível melhor proteção da NAC sobre o estresse oxidativo do que o AS neste modelo experimental de malária. Para os valores de TEAC, que expressa o potencial antioxidante total da amostra, não foram encontradas diferenças entre os grupos, provavelmente decorrente do consumo de antioxidantes apresentados pelos animais em decorrência do estresse oxidativo. Entretanto, estes resultados sugerem que a administração de ambos os suplementos antioxidantes tenha promovido redução no estresse oxidativo decorrente da infecção pelo plasmódio nesses animais e possa se constituir em estratégia adjuvante no tratamento da doença.

Os valores de MDA e TEAC nas amostras pulmonares não mostraram qualquer relação significativa, o que pode significar a existência de vias bioquímicas redox diferentes no cérebro e no pulmão.

Encontrou-se boa correlação positiva entre MDA pulmonar e parasitemia no grupo AS, com valores significativos, o que indica que níveis elevados de estresse oxidativo são acompanhados de evolução menos favorável, com maior percentual de parasitemia. Entretanto, a despeito das alterações oxidativas observadas, o objetivo primário do presente estudo incluía a avaliação do efeito dos suplementos antioxidantes sobre a sobrevivência dos animais infectados pelo *P. berghei*. Encontrou-se também moderada correlação negativa entre MDA cerebral e sobrevivência no grupo NAC. Estes dados sugerem que, apesar dos níveis de estresse oxidativo se correlacionar negativamente com a sobrevivência dos animais, o uso de suplementos antioxidantes não promoveu aumento na expectativa de vida dos animais suplementados.

Poucos estudos disponíveis na literatura abordaram o efeito de suplementos antioxidantes em modelos da doença: Srivastava et al.⁽³⁶⁾ demonstraram que a suplementação combinada de queladores de metais e antioxidantes promovia a diminuição de marcadores do estresse oxidativo e o aumento da sobrevivência em *Mastomys coucha*. Levander et al.⁽³⁷⁾ administraram dietas deficientes em vitamina E a animais infectados por *P. yoelli*, verificando a diminuição da sobrevivência, o que era revertido pela adição de óleos de peixe, sugerindo que a manipulação do estado antioxidante do hospedeiro possa se converter em estratégia promissora de controle da doença.

Coletivamente, os dados do presente estudo sugerem que a administração de suplementos antioxidantes reverte as alterações oxidativas associadas à infecção pelos plasmódios e, portanto, poderíamos esperar algum reflexo sobre a expectativa de vida destes

animais. Entretanto, não se encontrou relação significativa entre a administração prévia de AS ou NAC e o tempo de sobrevivência ou sobre a parasitemia dos animais infectados.

CONCLUSÃO

Os resultados apresentados sugerem que, embora diminuindo o estresse oxidativo, o uso destes antioxidantes não promova alterações na sobrevivência dos animais. Eventualmente, doses maiores desses suplementos possam promover esse efeito, entretanto, mais estudos são necessários para se verificar esta sugestão.

AGRADECIMENTOS

Os autores expressam seus agradecimentos ao CNPq pela concessão de bolsa de Iniciação Científica ao primeiro autor, à UFPA pela infraestrutura utilizada durante o desenvolvimento do trabalho e aos pesquisadores do Grupo de Pesquisa do Laboratório de Estresse Oxidativo da UFPA.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância epidemiológica. Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária – PNCM, 2003 [Internet]. Ministério da Saúde: Brasília (DF), 2003. [citado 2013 Jul 14]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pncm.pdf>
2. Kumar S, Bandyopadhyay U. Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicol Lett.* 2005;157(3):175-88. Review.
3. Jaramillo M, Godbout M, Olivier M. Hemozoin induces macrophage chemokine expression through oxidative stress-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol.* 2005;174(1):475-84.
4. Becker K, Tilley L, Vennerstrom JL, Roberts D, Rogerson S, Ginsburg H. Oxidative stress in malaria parasite-infected erythrocytes: host-parasite interactions. *Int J Parasitol.* 2004;34(2):163-89. Review.
5. Dondorp AM, Omodeo-Salè F, Chotivanich K, Taramelli D, White NJ. Oxidative stress and rheology in severe malaria. *Redox Rep.* 2003;8(5):292-4. Review.
6. Omodeo-Salè F, Motti A, Basilico N, Parapini S, Olliaro P, Taramelli D. Accelerated senescence of human erythrocytes cultured with *Plasmodium falciparum*. *Blood.* 2003;102(2):705-11.
7. Pablón A, Carmona J, Burgos LC, Blair S. Oxidative stress in patients with non-complicated malaria. *Biochem J.* 2002;368(Pt3):71-8.
8. Huber SM, Uhlemann AC, Gamper NL, Duranton C, Kremsner PG, Lang F. *Plasmodium falciparum* activates endogenous Cl(-) channels of human erythrocytes by membrane oxidation. *EMBO J.* 2002;21(1-2):22-30.
9. Yazar S, Kilic E, Saraymen R, Ozbilge H. Serum malondialdehyde levels in patients infected with *Plasmodium vivax*. *West Indian Med J.* 2004;53(3):147-9.
10. Gramaglia I, Sobolewski P, Meays D, Contreras R, Nolan JP, Frangos JA, et al. Low nitric oxide bioavailability contributes to the genesis of experimental cerebral malaria. *Nat Med.* 2006;12(12):1417-22.
11. Pino P, Taoufiq Z, Nitchou J, Vouldoukis I, Mazier D. Blood-brain barrier breakdown during cerebral malaria: suicide or murder? *Thromb Haemost.* 2005;94(2):336-40. Review.
12. Scardoeli CAC. Modulação da N-acetilcisteína nas alterações pulmonares da malária provocadas pelo *Plasmodium berghei* em camundongos. [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1996.
13. Ittarat W, Sreepian A, Srisarin A, Pathephotivong K. Effect of dihydroartemisinin on the antioxidant capacity of *P. falciparum*-infected erythrocytes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003;34(4):744-50.
14. Meierjohann S, Walter RD, Müller S. Regulation of intracellular glutathione levels in erythrocytes infected with chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. *Biochem J.* 2002;368(Pt3):761-8.
15. Farombi EO, Shyntum YY, Emerole GO. Influence of chloroquine treatment and *Plasmodium falciparum* malaria infection on some enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense indices in humans. *Drug Chem Toxicol.* 2003;26(1):59-71.
16. Siddiqi NJ, Alhomida AS, Dutta GP, Pandey VC. Antagonist effect of chloroquine and tumor necrosis factor on hepatic oxidative stress and antioxidant defense in normal and *Plasmodium yoelii* nigeriensis-infected mice. *In Vivo.* 2002;16(1):67-70.
17. Percário S, Moreira DR, Gomes BA, Ferreira ME, Gonçalves AC, Laurindo PS, et al. Oxidative stress in malaria. *Int J Mol Sci.* 2012;13(12):16346-72.
18. Toler S. The plasmodial apicoplast was retained under evolutionary selective pressure to assuage blood stage oxidative stress. *Med Hypotheses.* 2005;65(4):683-90.
19. Wrenger C, Eschbach ML, Müller IB, Warnecke D, Walter RD. Analysis of the vitamin B6 biosynthesis pathway in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *J Biol Chem.* 2005;280(7):5242-8.
20. Müller S. Redox and antioxidant systems of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Mol Microbiol.* 2004;53(5):1291-305. Review.
21. Liu F, Ooi VE, Chang ST. Free radical scavenging activities of mushroom polysaccharide extracts. *Life Sci.* 1997;60(10):763-71.
22. Hirotsani M, Sai K, Hirotsani S, Yoshikawa T, Blazepirols B, C, E and F, des-A-ergostane-type compounds, from the cultured mycelia of the fungus *Agaricus blazei*. *Phytochemistry.* 2002;59(5):571-7.
23. Gennari JL, Veronesi R, Felipe Jr J, et al. Effect of *Agaricus sylvaticus* dietary supplementation on NK cell count in cancer patients. In: Romaine CP, Keil CB, Rinker DL, Royse DJ, editors. Science and cultivation of edible and medicinal fungi. Pennsylvania: Penn State; 2004. p. 633-5.
24. Percário S, Naufal AS, Gennari MS, Gennari JL. Antioxidant activity of edible blushing wood mushroom, *Agaricus sylvaticus* Schaeff. (Agaricomycetidae) in vitro. *Int J Med Mushr.* 2009;11(2):133-40.
25. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci.* 1993;84(4):407-12.
26. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med.* 1999;26(9-10):1231-7.
27. Kohn HI, Liversedge M. On a new aerobic metabolite whose production by brain is inhibited by apomorphine, emetine, ergotamine, epinephrine, and menadione. *J Pharmacol Experimen Ther.* 1944;82(3):292-300.
28. Percario S, Vital AC, Jablonka F. Dosagem do malondialdeído. *NewsLab.* 1994;6:46-50.
29. Al-Adhroey AH, Nor ZM, Al-Mekhlafi HM, Amran AA, Mahmud R. Antimalarial activity of methanolic leaf extract of *Piper betle* L. *Molecules.* 2010;16(1):107-18.

30. Akanbi OM, Omonkhua AA, Cyril-Olutayo CM, Fasimoye RY. The antiplasmodial activity of *Anogeissus leiocarpus* and its effect on oxidative stress and lipid profile in mice infected with *Plasmodium berghei*. *Parasitol Res.* 2012;110(1):219-26.
31. Okeola VO, Adaramoye OA, Nneji CM, Falade CO, Farombi EO, Ademowo OG. Antimalarial and antioxidant activities of methanolic extract of *Nigella sativa* seeds (black cumin) in mice infected with *Plasmodium yoelli nigeriensis*. *Parasitol Res.* 2011;108(6):1507-12.
32. Ferreira JF, Luthria DL, Sasaki T, Heyerick A. Flavonoids from *Artemisia annua* L. as antioxidants and their potential synergism with artemisinin against malaria and cancer. *Molecules.* 2010;15(5):3135-70.
33. Addai FK. Natural cocoa as diet-mediated antimalarial prophylaxis. *Med Hypotheses.* 2010;74(5):825-30.
34. Gomes BAQ. Efeitos da suplementação com antioxidantes sobre as alterações oxidativas cerebrais e pulmonares em malária murina. [tese]. Belém: Universidade Federal do Para; 2011.
35. Silva LD. Efeito da suplementação com antioxidantes sobre as alterações oxidativas e produção de interferon gamma e fator de necrose tumoral alfa em tecido pulmonar de camundongos infectados por *Plasmodium berghei*. [tese] Belém: Universidade Federal do Para; 2011.
36. Srivastava PJ, Chandra S, Arif AJ, Singh C, Panday V. Metal chelators/antioxidants: approaches to protect erythrocytic oxidative stress injury during *Plasmodium berghei* infection in *Mastomys coucha*. *Pharmacol Res.* 1999;40(3):239-41.
37. Levander OA, Ager AL Jr, Morris VC, May RG. *Plasmodium yoelii*: comparative antimalarial activities of dietary fish oils and fish oil concentrates in vitamin E-deficient mice. *Exp Parasitol.* 1990;70(3):323-9.

Comparative study of nitric oxide production induced by selective estrogen receptors alpha and beta agonists in rats*

Comparação da produção de óxido nítrico mediada por agonistas seletivos de receptores estrogênicos alfa e beta em ratos

Graciliano Ramos Alencar do Nascimento¹, Célia Akemi Kanashiro¹, Michelle Serock², Raouf Khalil³, Maria Aparecida da Silva Pinhal⁴

*Received from the Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, AL, Brazil.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Nitric oxide (NO) is a potent vasodilator and estrogen-mediated vasodilation that increases NO production. The association of the vascular endothelium, gender and vasodilation induced by estrogen is due to the activation of two estrogen receptors, alpha (ER α) and beta (ER β). The aim of this study was to compare NO production stimulating receptors ER α and ER β with the use of selective agonists in thoracic aortas of rats. **METHODS:** Aortic rings were either treated with 17 β -estradiol (17-BE2); acetylcholine (Ach); 4,4',4'-[4-propyl-(1H)-pirazol-1,3,5-triyl]tris-phenol (PPT), and 2,3-Bis(4-hydroxyphenyl)-propionitrile (DPN), or left untreated, and the concentration of NO was determined by spectrophotometry method. **RESULTS:** The females presented a higher basal concentration of nitrite than males. PPT determined increased production of nitrite in both females and males, compared to 17-beta-estradiol (17-BE2). In males, the production of nitrite induced by DPN and PPT was higher than that induced by 17-BE2. The stimulation with 17-BE2 increased the production of nitrite in females compared to males. Regardless the gender, the stimulation of aortic rings by PPT caused a greater production of nitrite compared to that induced by 17-BE2. Interestingly, the stimulation of aortic rings from males with DPN provided an increase in the nitrite production compared to the levels induced

by 17-BE2 incubation. **CONCLUSION:** The stimulation of estrogen receptor (ER) by PPT provides greater production of nitrite than 17-BE2 regardless of gender; in males, the stimulation of ER by DPN provides bigger production of nitrite than 17-BE2; the basal production of nitrite is higher in females compared to males.

Keywords: Estrogens; Adrenergic alpha-agonists; Adrenergic beta-agonists; Nitric oxide; Rats.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O óxido nítrico (NO) é um potente vasodilatador e o estrógeno promove vasodilatação aumentando a produção de NO. A associação entre endotélio vascular, gênero e vasodilatação induzida pelo estrógeno, é pela ativação de receptores estrogênicos, alfa (ER α) e (beta) ER β . O objetivo deste estudo foi comparar a produção de NO estimulando receptores estrogênicos, ER α e ER β , por agonistas seletivos em aorta torácica de ratos. **MÉTODOS:** Anéis aórticos foram tratados com 17 β -estradiol (17-BE2), acetilcolina (Ach), 4,4',4'-[4-propil-(1H)-pirazol-1,3,5-triyl]tris-fenol (PPT) e 2,3-Bis(4-hidroxifenil)-propionitrila (DPN) ou não tratados e a determinação de NO foi feita por método espectrofotométrico. **RESULTADOS:** As fêmeas apresentaram produção constitutiva basal de nitrito mais elevada do que os machos. O PPT causou elevação na produção de nitrito em ambos os sexos, em relação ao observado com 17-beta-estradiol (17-BE2). Nos machos, PPT e DPN, aumentaram a produção de nitrito comparada àquela induzida por 17-BE2, independente do gênero. Interessantemente, em machos, a estimulação das artérias com DPN acarretou em elevação na produção de nitrito comparada ao efeito causado por 17-BE2. **CONCLUSÃO:** A estimulação de receptor estrogênico (ER) pelo PPT determina maior produção de nitrito do que 17-BE2 independente do gênero; a estimulação de ER pelo DPN determina maior produção de nitrito do que 17-BE2 em machos; a produção basal de nitrito é mais elevada em fêmeas comparada aos machos.

Descritores: Estrogênios; Agonistas adrenérgicos alfa; Agonistas adrenérgicos-beta; Óxido nítrico; Ratos.

1. Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, AL, Brazil.
2. Northeast University, Boston, MA, US.
3. Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School, Boston, MA, US.
4. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

Submitted in April 23, 2013.

Accepted for publication in August 05, 2013.

Conflict of interests: None

Correspondence to:

Graciliano Ramos Alencar do Nascimento. M.D.

Departamento de Ciências Fisiológicas

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas-UNCISAL

Rua Jorge de Lima 113 – Trapiche da Barra

57010-300 Maceió, AL, Brazil.

E-mail: graciliano_alencar@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUCTION

Nitric oxide (NO) is a potent vasodilator, relaxing vascular smooth muscle (VSM). NO is produced by the vascular endothelium by the transformation of L-arginine into L-citrulline enzyme family nitric oxide synthase (NOS). There are three types of NOS: neuronal (nNOS, NOS I), induced (iNOS, NOS II), and endothelial (eNOS, NOS III)⁽¹⁾. Currently, the IN-derived endothelial cells is considered essential for vascular homeostasis and has been the target for the prevention of cardiovascular diseases⁽²⁾. Estrogen promotes vasodilatation mediated by increased expression of eNOS via genomic as well as increased eNOS activity by non-genômica⁽³⁾. It has been found, in humans, a positive correlation between production of NO and plasma levels estrógeno⁽⁴⁻⁷⁾. Other researchers have demonstrated that in mice there was a greater release of endothelial NO in the arteries of females compared to males arteries, demonstrating the occurrence of differences in NO production in different gender^(6,8,9).

The vascular endothelial (VE) is essential for the establishment of an association between gender and vasodilation induced estrógeno^(8,10). The EV human, including the umbilical vein (HUVEC), expresses two isoforms α and β for the estrogen receptor (ER), and actions of estrogen have been suggested as modulators of vascular physiology in different studies of animal cell cultures and humans⁽¹¹⁾. Estrogen is a potent vasodilator and increases the flow in the brachial artery in women during the post-menopausa⁽¹²⁻¹⁴⁾. Cellular signaling is mediated by two estrogen receptors, ER α (NR2A1) and ER β (NR3A2), both belonging to the family of nuclear receptors and factors transcrição⁽¹⁵⁾. These ERs have been identified in vascular endothelium and vascular smooth muscle cells and adventitial animal humanos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. ER β tissues occurs more often than ER α , but both are present in the kidneys, and vessels. The ER β is found predominantly in cells of VSM humana⁽¹⁹⁾. There are two selective agonists for estrogen receptors: 4,4',4''-[4-propyl-(1H)-pyrazole-1,3,5-triyl] tris-phenol (PPT) which has a 410 fold higher affinity ER α for compared to ER β ⁽²⁰⁾, while 2,3-bis (4-hydroxyphenyl) propionitrila (DPN) has 170 times higher affinity for ER β than ER α ⁽²¹⁾. Recently, using PPT or DPN, the researchers demonstrated that the vascular relaxation induced by PPT was dose-dependent ER α and similar to the effects induced by estradiol. On the other hand, observed that stimulation of ER β by DPN had no effect, thus demonstrating the importance of ER α in vasos⁽²²⁾. Other researchers have shown that activation of ER α by PPT promotes a protective effect on myocardial ischemia and reperfusion situations⁽²³⁾.

Thus, the present study aimed to compare the NO production in thoracic aortas of rats stimulated by agonists selective estrogen receptor α and β , and compare with production stimulated by 17- β estradiol (17-BE2).

METHODS

We used 32 rings arteries thoracic aortas of adult virgin mice, male and female wistar coming the Center for Experimental Surgery and vivarium UNCISAL. They were divided into 4 groups stimulation with: acetylcholine (Ach) 17- β estradiol (17-BE2), 4,4',4''-[4-propyl-(1H)-pyrazole-1,3,5-triyl] tris-phenol (PPT) and

2,3-bis (4-hydroxyphenyl)-propionitrila (DPN). These groups were matched for males and females and dosages in triplicates. To obtain the rings, the animals were anesthetized with ketamine (1000mg/kg) and xylazine (14mg/kg) and then were euthanized with a solution of potassium chloride (KCl) 19% intracardiac route. Obtained rings, they were cleaning of the connective tissue immersed in 2mL of Krebs solution in a water bath at 37°C, aeration (95% O₂ / 5% CO₂) and allowed to equilibrate for 45 minutes. 50 μ L were removed from each solution the test tube, and placed on plate spectrophotometer (for determining the value of basal production of NO tissue). In the remaining volume of the tube were added 18.5 μ L agonist desired in the following concentrations (10⁻³ M Ach, 17-BE2 10⁻⁶ M, 10⁻⁶ M DPN, PPT 10⁻⁶ M) as the experimental groups. The tissues were incubated with various agonists for 20 minutes. After the time of the stimulus, were again removed 50 μ L of solution from each tube and placed on plate spectrophotometer (for determining the amount of production of NO after stimulation). Then were added to Griess reagents (Griess Reagent System) brand Promega (Promega Corporation, Madison, WI, USA) to determine the quantitative NO⁽²⁴⁾. The absorbance reading was performed in a spectrophotometer (535nm). All experiments were performed in triplicate. After reading the absorbance data were placed in Excell program for calculation for determination of NO production. Folders was used a standard curve of nitrite, to allow calculation of the amount of nitrite solution being analyzed using the absorbance data. For quantification of nitrite per mg of tissue, the rings were weighed after being dried with paper towel, and the results were expressed as nitrite concentration by dry weight of the tissue (pmol nitrite/mg dry tissue). Data on production of nitrite were analyzed using Student's t-test

When necessary, we used Analysis of Variance one or two ways to test the validity of hypothesis ($p < 0.05$). The data were presented using the mean value (X) and standard deviation (SD).

This study was approved by the Ethics Committee in Research of the Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas, protocol 52-A/2007.

RESULTS

Effect of Agonist on nitrite production in rat aortae

Rings of thoracic aortas obtained from rats after equilibration in Krebs solution were stimulated with agonists 17-BE2 10⁻⁶M, 10⁻³M Ach, PPT 10⁻⁶M and 10⁻⁶M DPN for 20 minutes and nitrite production were determined spectrophotometrically.

It was found that all agonists caused a significant increase ($p < 0.05$) in nitrite production compared with their respective baseline values (Table 1, Figure 1).

It can also be seen from the data presented in table 1 that already exist significant differences between the basal levels of nitrite production between males and females.

Agonist effect on nitrite production in rat aortas

For comparative purposes, the production of nitrite was measured in rings of thoracic aortas obtained from rats. The tissues, after stabilization with Krebs solution, were incubated for 20 minutes with the same agonists and at the same concentrations

Table 1 - Production of nitrite (pmol/mg dry tissue) in rings of thoracic aortas of male and female rats.

Agonists	Nitrite concentration (pmol / mg dry tissue)			
	Females		Males	
	Basal	Stimulated	Basal	Stimulated
17-BE2 10 ⁻⁶ M	1162,0 ± 173,7	1416,2 ± 194,4*	1148,4 ± 138,8†	1252,4 ± 120,4*
Ach 10 ⁻³ M	845,2 ± 41,0	1257,1 ± 306,6*	414,9 ± 17,3†	433,9 ± 91,1*
PPT 10 ⁻⁶ M	592,3 ± 41,4	882,7 ± 241,6*	216,6 ± 44,7†	362,3 ± 85,6*
DPN 10 ⁻⁶ M	901,2 ± 134,7	1093,5 ± 332,9*	217,2 ± 82,9†	374,7 ± 158,2*

* Significant difference (p<0.05) with the respective control baseline.

† Significant difference (p<0.05) between males and females.

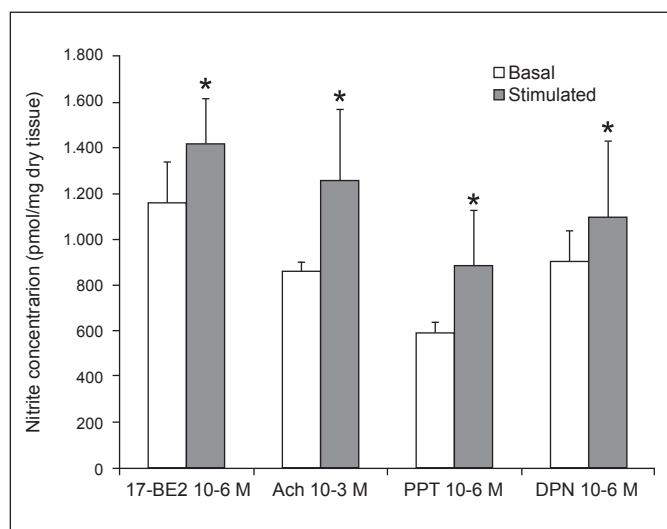


Figure 1 - Effect of agonist on the production of nitrite in rats. Aortic arteries were isolated and incubated with various agonists for 20 minutes and nitrite production was determined spectrophotometrically at 535 nm wavelength.

The data correspond to the mean and SD values of triplicate experiments performed on rings (4 independent experiments). *Significantly different from its baseline (p<0.05, Student's t-test).

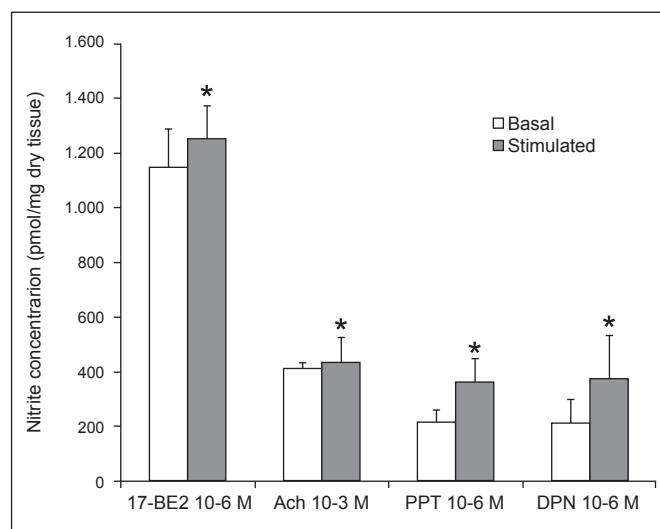


Figure 2 - Agonist effect on nitrite production in males. Isolated rat aortic arteries were incubated with various agonists for 20 minutes and nitrite production was determined spectrophotometrically at 535 nm wavelength.

Data represent mean and SD values of triplicate experiments performed on rings (4 independent experiments). *Significantly different from its baseline (p<0.05 Student's t-test).

used previously in tissues from females. It was observed that all agonists caused statistically significant increases (p<0.05) in nitrite production when faced with their respective baseline values (Figure 2, Table 1).

Comparison of production of nitrite induced by various agonists females

The effects on nitrite production stimulated by different agonists, 17-BE2 10⁻⁶M, Ach 10⁻³M, PPT 10⁻⁶M and DPN 10⁻⁶M, in females are shown in figure 3 and table 1. As can be seen in table 1, there is a lot of variation between the baseline absolute numerical values for the different groups, thus facilitating the statistical analysis, the data were normalized taking into account the baseline control value as 100% (Figure 3).

It was found that nitrite production in female aortas showed greater efficacy when challenged with Ach or PPT, increase of around 50% above their baseline (p<0.05) (Figure 3). On the other hand, when the stimuli in the production of nitrite induced by 17-BE2 and DPN were compared to their respective controls standardized baseline was observed that although there is a tendency to increase the production of nitrite, these increases were not statistically significant (p>0.05) (Figure 3, Table 1).

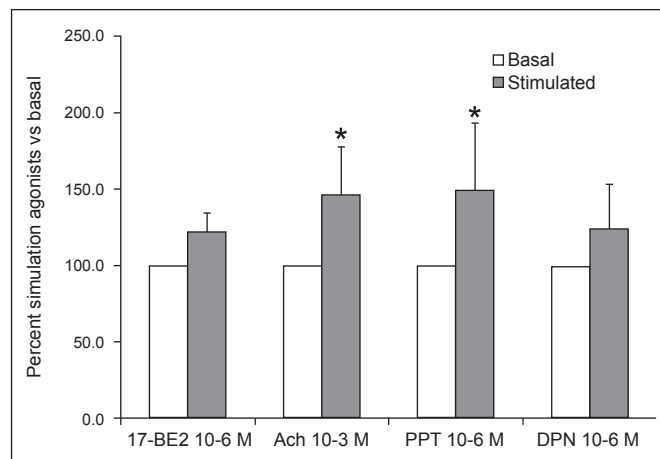


Figure 3 - Effect of various agonists on the production of nitrite in females. Isolated rat aortic arteries were incubated with various agonists for 20 min. and nitrite production was determined spectrophotometrically at 535 nm wavelength.

Data correspond to the percentage difference and SD of nitrite production stimulated by agonists after normalization of the baseline between the experimental groups and their respective basal made with triplicate rings (4 independent experiments). *Significant difference between 17-BE2 vs Ach and 17-BE2 vs PPT (p<0.05 one-way ANOVA, Tukey test).

Comparison of production of nitrite induced by various agonists in males

For purposes of statistical comparison of the effect of different agonists (17-BE2- 10^{-6} M, 10^{-3} M Ach, PPT 10^{-6} M and DPN 10^{-6} M) in rings of thoracic aortas obtained from mice was performed to normalize the data so identical to that performed with the information obtained in females. In males, it was observed that stimulation induced by Ach showed a significant difference ($p < 0.05$) compared to stimulation with 17-BE2 (Figure 4). Interestingly, stimulation of the aortas of rats with estrogen receptor specific agonists, PPT and DPN caused a significantly greater nitrite production compared to that produced by the presence of ACh ($p < 0.05$) (Figure 4). There was no significant difference between the specific agonists of estrogen receptors.

Comparison of production of nitrite induced by various agonists in males and females

Using the normalized data obtained from the analysis done by different stimuli agonists comparison was made between the production of nitrite females and males. In thoracic aortas are females, it was observed that the 17-BE2 stimulated more intensely nitrite production compared to males ($p < 0.05$) (Figure 5). On the other hand, in thoracic aortas of male the DPN determined higher nitrite production than in females ($p < 0.05$) (Figure 5). No significant differences were observed in males and females for the production of nitrite induced by Ach and PPT.

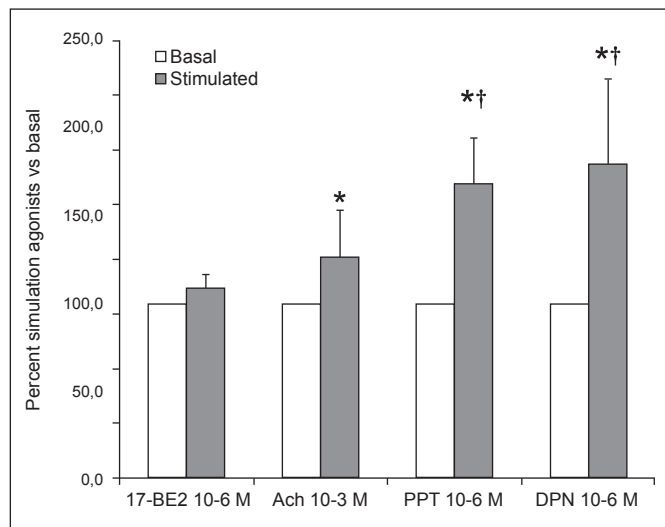


Figure 4 - Effect of various agonists on the production of nitrite in rats. Isolated aortic arteries of rats were incubated with various agonists for 20 minutes and nitrite production was determined spectrophotometrically at 535 nm wavelength.

Data correspond to the percentage difference and SD of nitrite production stimulated by agonists after normalization of the baseline between the experimental groups and their respective basal made with triplicate rings (4 independent experiments). *Significantly different 17-BE2. † Significantly different agonists Ach and 17-BE2 ($p < 0.05$ one-way ANOVA, Tukey test).

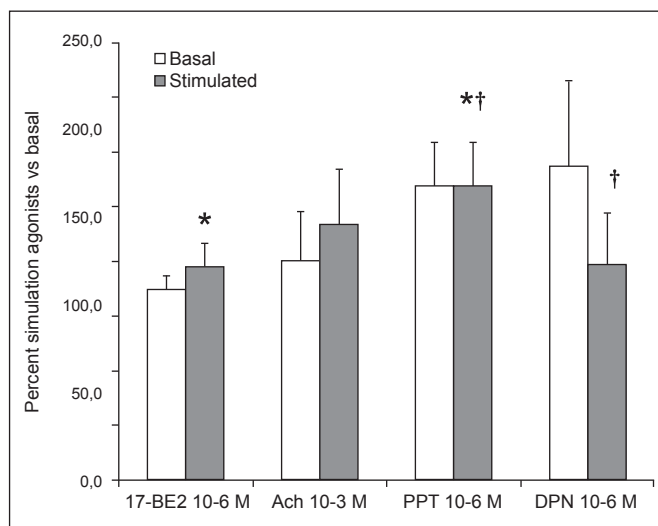


Figure 5 - Comparison of agonist effect on nitrite production in males from females. Isolated rat aortic arteries were incubated with various agonists for 20 minutes and nitrite production was determined spectrophotometrically at 535nm wavelength.

Data correspond to the percentage difference and SD of nitrite production stimulated by agonists after normalization of the baseline between the experimental groups and their respective basal made with triplicate rings (four independent experiments). *Significant difference between 17-BE2 (male vs. female) ($p < 0.05$). † Significant difference between DPN (male vs. female) ($p < 0.05$).

DISCUSSION

Estrogen, in addition to being considered one of the key hormones involved in the growth, development and function of the female reproductive system, also has an effect on the cardiovascular system. Thus, the study of signaling mechanisms involved in the secretion and metabolism of estrogens, contributes to a better understanding of the observed changes in estrogenic activity that occurs in adults and in postmenopausal women. Human studies have shown a correlation between the production of NO and the levels estrogênicos^(4,6,7,21) and estrogen-mediated vasodilation was attributed by both pathways, genomic and non-genomic, through the activation of cells endoteliais⁽³⁾. According Orshal and Khalil⁽¹⁹⁾ and women have lower cardiovascular risk than men in the premenopausal period, however after menopause this risk becomes equal. This result implies that estrogen may be acting as a protective agent. In the present study, the determination of nitrite clearly shows a basal level higher in females than in males, or that females have a constitutive level of NO production larger than the males. Extrapolating these findings to humans, this might explain the cardiovascular protection observed by researchers. Reslan et al.⁽³⁵⁾ observed in his study with rats differentiated distribution of estrogen receptors in different vascular beds in the abdominal aorta, mesenteric and renal function, indicating that specific ER agonists could produce vasodilation in specific vascular beds without affecting other vessels within the vascular system.

Other studies have also shown that endothelial release of NO was higher in arteries of females compared with males arteries, it can be said that sex differences cause different productions NO^(6,8,9).

Thus, we need a better investigation of signaling mediated by nuclear estrogen receptors, ER α and ER β , which have been identified in the endothelium, VSM and adventitial cells of humans and animals. The estrogen receptor ER β is found in various tissues, whereas the receptor ER α has a predominance of smooth muscle vasos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Therefore, in an attempt to further elucidate the signaling pathway involved in estrogenic action, this study used selective agonists for estrogen receptors, 4,4',4"-[4-propyl-(1H)-pyrazole-1,3,5-triyl] tris-phenol, PPT with 410 times greater affinity for the ER α compared to ER β ⁽²⁰⁾ and 2,3-bis(4-hydroxyphenyl) propionitrila, DPN 170 times higher affinity for ER β than to ER α ⁽²¹⁾, a non-specific agonist to ERs, 17- β estradiol, as well as Ach a standard agonist for NO production without acting on estrogen receptors.

The results of this study revealed that stimulation of the rings of thoracic aortas of females with PPT resulted in a significant increase in nitrite production compared to stimulation by the agonists caused 17-BE2 and DPN, thus demonstrating that stimulation of ER α established higher nitrite production. This observed difference between the PPT and other agonists of ERs have support, because the use of Ach agonist control, had the same performance in the production of nitrite, confirming the results found in the study by Traupe et al.⁽²⁶⁾ and cell culture endothelial cells.

When analyzing the results from stimulation of thoracic aortas rings of males is also observed that stimulation with PPT determines higher nitrite production when compared to the 17-BE2, but these, stimulation by DPN has also led to increased production of nitrite compared the 17-BE2. However, when comparing the production of nitrite induced by PPT and DPN not observed significant differences.

This result demonstrates that the isolated estrogen receptor stimulation determines the same magnitude in nitrite production in males. These results may be best seen for interpretation when the comparative analysis is made between males and females, which shows that the stimulation with determines a higher 17-BE2 nitrite production in females than in males, and that the DPN specific agonist ER β determines higher nitrite production in males than in females.

It has been reported that ER α is found predominantly in VSM⁽¹⁹⁾ which would explain the increased production of nitrite in the rings of thoracic aortas of females and males, when these receptors are activated. This result is also supported by the study of Darblade and et al.⁽²⁷⁾ who observed that estrogen induced vascular relaxation and increased NO production in mice expressing only the ER α functional. According Kublickiene et al.⁽²⁸⁾ and ER α can be considered the principal estrogen receptor associated with the stimulation of endothelial NO synthase.

Studies in animals suggest that ER subtypes act cooperatively to improve vascular condition. Responses to E2, as kinase activation in vivo and arterial vasodilation, are absent in mice "knockout" (KO) for both ER α as for ER β , indicating that both ER subtypes cooperate for functions vasculares⁽²⁹⁾, which would justify action of PPT and DPN in aortic rings of males. Several studies suggest the beneficial effect of stimulation of ER α , for example, Christian et al.⁽³⁰⁾ and investigating the expression of ER α and

ER β in coronary arteries of women during the menopausal and post-treated or not with therapy hormone replacement concluded that increased expression of ER β was associated with advanced atherosclerosis and calcification, regardless of age or hormonal status. Zhai et al.⁽³¹⁾ and Wang et al.⁽³²⁾ found in mice with genetic deletion for ER α , that they lost the cardioprotective role of estrogen in the lesions caused by ischemia and reperfusion. Additional studies have shown that ER α is the prime mediator of the reduction atherosclerosis⁽³³⁾.

In the present study it was observed that the agonist that determined higher nitrite production was the DPN in males, which acts on receptors ER β , which may explain the fact that men are prone to a higher cardiovascular risk than women, on the other hand, in females, the increase in nitrite production by stimulation with the PPT increases the greater cardiovascular protection that sex. These results are corroborated by the study of Christian et al.⁽³⁰⁾ probably indicating that menopausal women have increased expression of ER β , which would explain the failure of hormone replacement therapy, even at low doses, immediate or early menopause. On the other hand other studies have reported the "hypothesis of time" where the beginning still in the Peri menopause, the combination of estrogen and progestogenic could maximize therapeutic effects and minimize side effects in restoring hormonal⁽³⁶⁾.

This inference is supported by the study⁽³⁴⁾ and cross showed that the expression of ER β vascular wall is increased in women with cardiovascular disease, whereas expression of ER α prevails in control individuals, suggesting that selective stimulation also ER subtype may have an effect on the cardiovascular status of the woman. Especially considering that the logo of a woman's life changes occur in the expression of ER subtypes of vascular endothelium and VSM, and changes in vascular architecture that can also associated with this failure of hormone replacement therapy, and increased disease cardiovasculares⁽³⁷⁾. On the other hand Simino et al.⁽³⁸⁾ Assessing the antiatherosclerotic effect of E2 in hormone replacement therapy, noted that the transdermal route compared to the oral route, you get excellent therapeutic success. In our study was stimulated vascular rings in vitro, so leading to a more specific evaluation of the action of the agonist and E2 receptor subtype-specific, with no other actors with stimulating action of NO production.

CONCLUSION

The results of this study suggest that: 1) stimulation of ER by PPT determines higher nitrite production than the 17-BE2 regardless of gender, 2) stimulation of ER by DPN determines higher nitrite production than in males 17-BE2 and 3) The basal production of nitrite is higher in females compared to males.

REFERENCES

1. Wilcox JN, Subramanian RR, Sundell CL, Tracey WR, Pollock JS, Harrison DG, et al. Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(11):2479-88.
2. Dusse LM, Silva RM, Vieira LM, das Graças Carvalho M. Does plasma nitrite determination by the Griess reaction reflect nitric

- oxide synthesis? *Clin Chim Acta*. 2005;362(1-2):195-7.
3. Rahimian R, Chan L, Goel A, Poburko D, van Breemen C. Estrogen modulation of endothelium-derived relaxing factors by human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;322(2):373-9.
 4. Darkow DJ, Lu L, White RE. Estrogen relaxation of coronary artery smooth muscle is mediated by nitric oxide and cGMP. *Am J Physiol*. 1997;272(6 Pt 2):H2765-73.
 5. Meyer MC, Cummings K, Osol G. Estrogen replacement attenuates resistance artery adrenergic sensitivity via endothelial vasodilators. *Am J Physiol*. 1997;272(5 Pt 2):H2264-70.
 6. Knot HJ, Lounsbury KM, Brayden JE, Nelson MT. Gender differences in coronary artery diameter reflect changes in both endothelial Ca²⁺ and eNOS activity. *Am J Physiol*. 1999;276(3 Pt 2):H961-9.
 7. Geary GG, Krause DN, Duckles SP. Estrogen reduces mouse cerebral artery tone through endothelial NOS- and cyclooxygenase-dependent mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(2):H511-9.
 8. Kausar K, Rubanyi GM. Gender difference in endothelial dysfunction in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1995;25(4 Pt 1):517-23.
 9. Wellman GC, Bonev AD, Nelson MT, Brayden JE. Gender differences in coronary artery diameter involve estrogen, nitric oxide, and Ca(2+)-dependent K⁺ channels. *Circ Res*. 1996;79(5):1024-30.
 10. do Nascimento GR, Barros YV, Wells AK, Khalil RA. Research into Specific Modulators of Vascular Sex Hormone Receptors in the Management of Postmenopausal Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rev*. 2009;5(4):283-306.
 11. Mendelsohn ME. Mechanisms of estrogen action in the cardiovascular system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000;74(5):337-43. Review.
 12. Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z, Karas RH, Mendelsohn ME, Shaul PW. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest*. 1999;103(3):401-6. Erratum in: *J Clin Invest* 1999;103(9):1363.
 13. Pare G, Krust A, Karas RH, Dupont S, Aronovitz M, Chambon P, et al. Estrogen receptor-alpha mediates the protective effects of estrogen against vascular injury. *Circ Res*. 2002;90(10):1087-92.
 14. Kublickiene K, Svedas E, Landgren BM, Crisby M, Nahar N, Nisell H, et al. Small artery endothelial dysfunction in postmenopausal women: in vitro function, morphology, and modification by estrogen and selective estrogen receptor modulators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6113-22.
 15. Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev*. 2007;87(3):905-31. Review.
 16. Mendelsohn ME. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol*. 2002;90(1A):3F-6F. Review.
 17. Zhu Y, Bian Z, Lu P, Karas RH, Bao L, Cox D, et al. Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor beta. *Science*. 2002;295(5554):505-8.
 18. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308(5728):1583-7. Review.
 19. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(2):R233-49. Review.
 20. Stauffer SR, Huang Y, Coletta CJ, Tedesco R, Katzenellenbogen JA. Estrogen pyrazoles: defining the pyrazole core structure and the orientation of substituents in the ligand binding pocket of the estrogen receptor. *Bioorg Med Chem*. 2001;9(1):141-50.
 21. Meyer MC, Cummings K, Osol G. Estrogen replacement attenuates resistance artery adrenergic sensitivity via endothelial vasodilators. *Am J Physiol*. 1997;272(5 Pt 2):H2264-70.
 22. Bolego C, Cignarella A, Sanvito P, Pelosi V, Pellegatta F, Puglisi L, et al. The acute estrogenic dilation of rat aorta is mediated solely by selective estrogen receptor-alpha agonists and is abolished by estrogen deprivation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(3):1203-8.
 23. Booth EA, Obeid NR, Lucchesi BR. Activation of estrogen receptor-alpha protects the in vivo rabbit heart from ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(5):H2039-47.
 24. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*. 1982;126(1):131-8.
 25. Darkow DJ, Lu L, White RE. Estrogen relaxation of coronary artery smooth muscle is mediated by nitric oxide and cGMP. *Am J Physiol*. 1997;272(6 Pt 2):H2765-73.
 26. Traupe T, Stettler CD, Li H, Haas E, Bhattacharya I, Minotti R, et al. Distinct roles of estrogen receptors alpha and beta mediating acute vasodilation of epicardial coronary arteries. *Hypertension*. 2007;49(6):1364-70.
 27. Darblade B, Pendaries C, Krust A, Dupont S, Fouque MJ, Rami J, et al. Estradiol alters nitric oxide production in the mouse aorta through the alpha-, but not beta-, estrogen receptor. *Circ Res*. 2002;90(4):413-9.
 28. Kublickiene K, Fu XD, Svedas E, Landgren BM, Genazzani AR, Simoncini T. Effects in postmenopausal women of estradiol and medroxyprogesterone alone and combined on resistance artery function and endothelial morphology and movement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1874-83.
 29. Guo X, Razandi M, Pedram A, Kassab G, Levin ER. Estrogen induces vascular wall dilation: mediation through kinase signaling to nitric oxide and estrogen receptors alpha and beta. *J Biol Chem*. 2005;280(20):19704-10.
 30. Christian RC, Liu PY, Harrington S, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Intimal estrogen receptor (ER)beta, but not ERalpha expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2713-20.
 31. Zhai P, Eurell TE, Cooke PS, Lubahn DB, Gross DR. Myocardial ischemia-reperfusion injury in estrogen receptor-alpha knockout and wild-type mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(5):H1640-7.
 32. Wang M, Crisostomo P, Wairiuko GM, Meldrum DR. Estrogen receptor-alpha mediates acute myocardial protection in females. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(6):H2204-9.
 33. Egan KM, Lawson JA, Fries S, Koller B, Rader DJ, Smyth EM, et al. COX-2-derived prostacyclin confers atheroprotection on female mice. *Science*. 2004;306(5703):1954-7.
 34. Cruz MN, Agewall S, Schenck-Gustafsson K, Kublickiene K. Acute dilatation to phytoestrogens and estrogen receptor subtypes expression in small arteries from women with coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):49-58.
 35. Reslan OM, Yin Z, do Nascimento GR, Khalil RA. Subtype-specific Estrogen Receptor-mediated Vasodilator Activity in the Cephalic, Thoracic, and Abdominal Vasculature of Female Rat. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(1):26-40.
 36. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev Recent Clin Trials*. 2012 Feb;7(1):47-70. Review.
 37. Masood DE, Roach EC, Beauregard KG, Khalil RA. Impact of sex hormone metabolism on the vascular effects of menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Curr Drug Metab*. 2010;11(8):693-714. Review.
 38. Sumino H, Murakami M. [Investigation of atherosclerosis in postmenopausal women: alteration of atherosclerosis-associated factors and vascular atherosclerosis by oral and transdermal estrogen replacement]. *Rinsho Byori*. 2013;61(3):256-62. Japanese.

Atuação do Time de Resposta Rápida no processo educativo de atendimento da parada cardiorrespiratória*

Performance of the Rapid Response Team in the educational process for cardiopulmonary arrest care

Viviane Cordeiro Veiga¹, Júlio César de Carvalho¹, Luis Enrique Campodonico Amaya¹, João Kleber de Almeida Gentile^{1,2}, Salomón Soriano Ordinola Rojas¹

*Recebido do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (Unidade São Joaquim) Divisão de Terapia Intensiva Neurológica e Neurocirúrgica, São Paulo, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A criação de Times de Resposta Rápida (TRR) dentro das instituições de saúde tem aumentado paralelamente ao maior interesse na melhoria da qualidade da assistência. Os objetivos deste estudo foram avaliar o conhecimento da equipe multiprofissional (enfermagem e fisioterapia) no reconhecimento e tratamento da parada cardiorrespiratória (PCR) e mostrar um modelo de gestão do time de resposta rápida no processo educacional destes profissionais. **MÉTODOS:** Aplicou-se um questionário para avaliação do conhecimento do reconhecimento da parada cardiorrespiratória da equipe multiprofissional. Depois foi realizado treinamento pelo Times de Resposta Rápida e feita avaliação após o treinamento. **RESULTADOS:** No grupo de enfermeiros, a nota média no pré-teste foi de $5,83 \pm 1,95$ e $8,87 \pm 1,25$, no pós-teste. Dentre os fisioterapeutas, as notas médias foram $4,02 \pm 1,85$ e $9,00 \pm 1,24$, no pré e pós-teste respectivamente. No grupo composto de auxiliares e técnicos de enfermagem, a nota de pré-teste foi de $4,85 \pm 1,93$ no pré-teste e $7,70 \pm 1,72$ no pós-teste. **CONCLUSÃO:** Os resultados mostram deficiência no conhecimento da equipe multiprofissional diante das situações de parada cardiorrespiratória, sendo importante a realização de programas de educação continuada para a equipe.

Descritores: Reanimação cardiopulmonar/educação; Suporte vital cardíaco avançado; Capacitação profissional; Serviços médicos de emergência.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The creation of Rapid Response Teams (RRT) within the health institutions has been increasing parallel to the increased interest in improving the quality of care. The objectives of this study were to evaluate the knowledge of the multidisciplinary team (nursing and physiotherapy) in the recognition and treatment of cardiopulmonary arrest (CPA) and show a model for managing the rapid response team regarding the educational process of these professionals. **METHODS:** We gave a questionnaire to evaluate the multidisciplinary team knowledge on the recognition of cardiac arrest. After this, Rapid Response Teams was trained, and eventually evaluated. **RESULTS:** In the group of nurses, the average score in the pretest was 5.83 ± 1.95 and 8.87 ± 1.25 at posttest. Among the physiotherapists, the average scores were 4.02 ± 1.85 and 9.00 ± 1.24 in pre-and post-test, respectively. In the group of nurse assistants and technicians, the pre-test score was 4.85 ± 1.93 and 7.70 ± 1.72 at posttest. **CONCLUSION:** The results of this study show little knowledge of the multidisciplinary team in situations of cardiac arrest, and that it is important to conduct continuing education programs for the team.

Keywords: Cardiopulmonary resuscitation/education; Advanced cardiac life support; Professional training; Emergency medical services.

INTRODUÇÃO

A criação de Times de Resposta Rápida (TRR) dentro das instituições de saúde tem aumentado paralelamente ao maior interesse na melhoria da qualidade da assistência⁽¹⁾.

Os TRR se desenvolveram com intuito de diminuir o número de paradas cardiorrespiratórias (PCR) fora do ambiente de terapia intensiva, que são situações comuns no cotidiano dos hospitais e relacionadas à baixa sobrevivência⁽²⁾.

Estudo⁽³⁾ mostrou que 70% dos pacientes avaliados apresentavam deterioração clínica nas 8h que precediam a PCR. Por isso, a detecção precoce mostra-se como uma oportunidade de prevenir a ocorrência destes eventos dentro das instituições hospitalares. Para ajudar na identificação dos sinais de deterioração clínica e, conseqüentemente, obter melhores desfechos, há necessidade de estabelecer critérios de acionamento do TRR. Após definição dos critérios, é importante a divulgação e treinamento

1. Hospital Beneficência Portuguesa. São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital Ipiranga, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 23 de julho de 2012.

Aceito para publicação em 14 de maio de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dra. Viviane Cordeiro Veiga

Rua Martiniano de Carvalho, 864 – Cj. 310 – Paraíso

01321-000 São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: viviane.veiga@bpsp.org.br; dveiga@uol.com.br

de todos os profissionais envolvidos neste processo (médicos, enfermeiros, fisioterapeutas), para garantir que os sinais sejam avaliados e a comunicação com os TRR seja feita de forma objetiva e rápida⁽⁴⁻⁷⁾.

O *Institute for Healthcare Improvement* (IHI), entidade sem fins lucrativos que visa melhorar a assistência à saúde através de processos de melhoria, criou a campanha “100.000 vidas” e posteriormente a “5 milhões de vidas”, em que se recomenda a implantação do TRR como uma das seis estratégias para diminuir o número de óbitos intra-hospitalar. Dentro do processo de sua implementação o IHI orienta que seja oferecido educação continuada e treinamento a todos os envolvidos na assistência ao paciente^(8,9).

Os objetivos deste estudo foram avaliar o conhecimento da equipe multiprofissional (enfermagem e fisioterapia) no reconhecimento e tratamento da PCR e mostrar um modelo de gestão do TRR no processo educacional destes profissionais.

MÉTODOS

Estudo de corte transversal, constituído por profissionais da área de saúde (enfermeiros, auxiliares de enfermagem, técnicos de enfermagem e fisioterapeutas), com atuação em hospital de alta complexidade da cidade de São Paulo, realizado no período de maio de 2010 a maio de 2011.

Antes do início do treinamento, todos os profissionais respondiam a um questionário composto de 10 questões de múltipla escolha, com quatro alternativas de resposta, sendo apenas uma correta. O teste foi embasado nas ações de reconhecimento e atendimento da PCR, de acordo com as diretrizes da *American Heart Association* (Tabela 1).

Após a resolução do questionário, os profissionais de saúde realizavam o curso de atendimento à PCR, ministrado por médicos do TRR da instituição. O treinamento era composto de uma parte teórica, com duração de 2h30 minutos para os enfermeiros e

Tabela 1 – Questionário de avaliação de conhecimento sobre parada cardiorrespiratória.

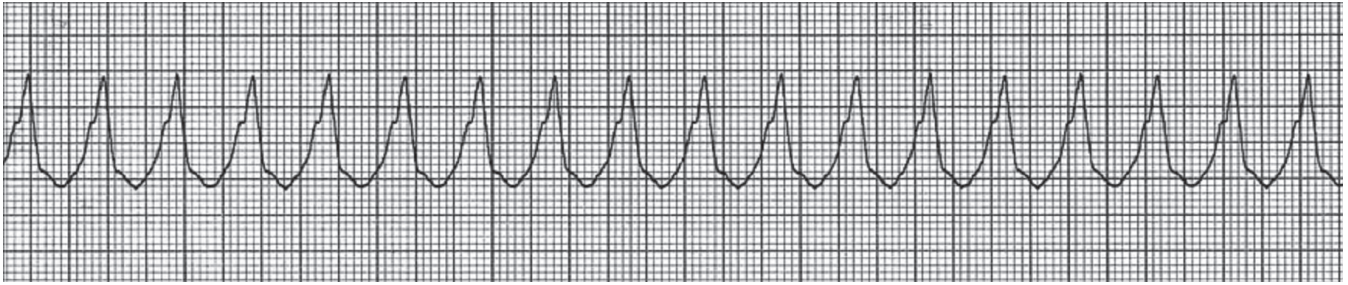
Grupo de parada cardiorrespiratória – Teste de conhecimentos
1. A relação compressão-ventilação que deve ser utilizada na PCR do adulto é:
a. 15 compressões para 1 ventilação, com 1 socorrista e 30 compressões para 1 ventilação com 2 socorristas.
b. 30 compressões para 2 ventilações, com 1 socorrista e 30 compressões para 1 ventilação com 2 socorristas.
c. 30 compressões para 2 ventilações, independente do número de socorristas
d. 15 compressões para 1 ventilação, independente do número de socorristas
2. Na PCR, a reavaliação do pulso deve ser feita a cada:
a. 1 minuto
b. 2 minutos
c. 3 minutos
d. 4 minutos
3. A sequência a ser utilizada no suporte básico de vida é:
a. Abertura de vias aéreas, respiração e compressões torácicas
b. Respiração, abertura de vias aéreas, compressões torácicas
c. Compressões torácicas, abertura de vias aéreas, respiração
d. Compressões torácicas, respiração, abertura de vias aéreas
4. Diante de um episódio de fibrilação ventricular, a carga inicial recomendada, em desfibrilador bifásico e monofásico é respectivamente:
a. 100 e 300 Joules
b. 150 e 360 Joules
c. 200 e 360 Joules
d. 300 e 100 Joules
5. A dose de adrenalina a ser utilizada no atendimento da PCR é:
a. 1 mg a cada 1 – 2 minutos
b. 2 mg a cada 3 – 5 minutos
c. 1 mg a cada 3 – 5 minutos
d. 3 mg a cada 1 – 2 minutos
6. Após instalação de via aérea avançada, o número mínimo de compressões torácicas por minuto é:
a. 100
b. 60
c. 80
d. 120
7. São causas de atividade elétrica sem pulso (AESP), exceto:
1. Hipoglicemia
2. Hipovolemia
3. Hipernatremia
4. Hipóxia

Continua...

Tabela 1 – Questionário de avaliação de conhecimento sobre parada cardiorrespiratória – continuação

Grupo de parada cardiorrespiratória – Teste de conhecimentos

8. O traçado eletrocardiográfico representa:

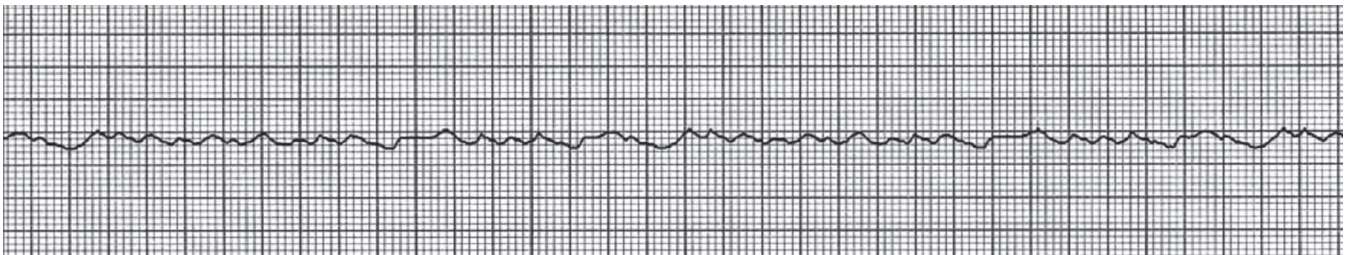


- a. Taquicardia supraventricular
- b. Fibrilação ventricular
- c. Taquicardia ventricular
- d. Assistolia

9. Quantas ventilações/minuto devem ser aplicadas em indivíduo com PCR, após instalação de via aérea avançada:

- a. 5 a 8
- b. 8 a 10
- c. 10 a 12
- d. 12 a 14

10. O traçado eletrocardiográfico representa:



- a. Taquicardia supraventricular
- b. Fibrilação ventricular
- c. Taquicardia ventricular
- d. Assistolia

fisioterapeutas (grupo 1) e de 1h para os auxiliares e técnicos de enfermagem (grupo 2) e uma parte prática, realizada com bonecos simuladores, com duração de 1h30 minutos para o grupo 1 e de uma hora para o grupo 2. Cada grupo era composto de, no máximo, 12 alunos.

Todo o conteúdo didático das aulas, teórico e prático, era idêntico, independente do instrutor.

Após a conclusão do treinamento prático, todos os participantes realizavam o questionário “pós-teste”, com o mesmo conteúdo do teste realizado previamente. Aqueles com nota maior ou igual a seis foram considerados aprovados. Caso não fosse atingida a nota estabelecida, era feita convocação para novo treinamento.

Uma segunda etapa de treinamento foi desenvolvida para os profissionais da instituição, através de um programa de educativo realizado pelo TRR, com duração de quatro meses, realizado uma vez por mês em cada setor assistencial, em todos os períodos de plantão. Para este programa, realizado nas próprias unidades assistenciais, foi estabelecido um cronograma com os seguintes tópicos:

Mês 1 – acionamento do TRR;

Mês 2 – conhecimento das unidades de emergência;

Mês 3 – fármacos utilizados no atendimento da PCR;

Mês 4 – compressão e ventilação.

Este treinamento foi também aplicado pelos médicos do TRR e realizado avaliação subjetiva do desempenho do grupo. Nos casos em que o treinamento fosse considerado insatisfatório, era programado novo treinamento no setor.

A pesquisa foi desenvolvida de acordo com as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, sendo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência, obtendo o consentimento para realização deste estudo, estando protocolado sob o CAAE: 00780712.7.0000.5483 e parecer nº 5966 de 28/03/2012.

RESULTADOS

No período do estudo, 2.097 profissionais de saúde realizaram o treinamento de PCR, sendo 1.600 auxiliares e técnicos de enfermagem, 320 enfermeiros e 147 fisioterapeutas.

No grupo dos enfermeiros (G1), a nota média no pré-teste foi de 5,83 ± 1,95 e 8,87 ± 1,25, no pós-teste, sendo a diferença

estatisticamente significativa ($p < 0,05$). As questões relacionadas às causas de atividade elétrica sem pulso (questão 7) e ao diagnóstico eletrocardiográfico de PCR (questões 8 e 10) apresentaram o maior número de erros no pré-teste, com respectivamente 17,8; 35,6 e 25% de acertos. A questão em que houve a maior diferença de acerto entre o pré e pós-teste foi relacionada ao diagnóstico eletrocardiográfico de fibrilação ventricular (25% e 89% respectivamente).

Dentre os fisioterapeutas (G1), as notas médias foram $4,02 \pm 1,85$ e $9,00 \pm 1,24$, no pré e pós-teste respectivamente, com diferença estatisticamente significativa. A questão com maior número de erros no pré-teste foi a que envolvia as causas de atividade elétrica sem pulso (questão 7), com 68% de erros. A questão relacionada à compressão e ventilação (questão 1) apresentou o maior número de acertos no pré-teste (85%).

No grupo composto de auxiliares e técnicos de enfermagem (G2), a nota de pré-teste foi de $4,85 \pm 1,93$ no pré-teste e $7,70 \pm 1,72$ no pós-teste. As questões 7 e 9 (relacionadas ao número de ventilações após instalação de via aérea avançada) foram as questões mais erradas, com 70,5% e 65,4% respectivamente.

Nenhum fisioterapeuta necessitou convocação para novo treinamento. No entanto, 0,93% dos enfermeiros e 4% dos auxiliares e técnicos de enfermagem realizaram novamente o treinamento. O programa de treinamento e educação continuada da equipe multiprofissional foi incorporado ao escopo do TRR da instituição, com intuito de utilizar os indicadores de atendimento do grupo para subsidiar os treinamentos e garantir a melhoria contínua da assistência.

DISCUSSÃO

O reconhecimento e intervenção precoces diante de uma PCR são essenciais para aumentar a sobrevida nestes pacientes⁽⁵⁾.

A equipe multiprofissional é, em grande parte das vezes, a responsável pelo primeiro atendimento nesses casos. Por isso, é de fundamental importância a capacitação da equipe para o reconhecimento e atendimento inicial desta situação.

Com intuito de reduzir o número de eventos adversos evitáveis e óbitos em hospitais, diversas estratégias têm sido adotadas, baseadas na melhora da qualidade assistencial, dentre elas a criação dos TRR^(10,11).

O TRR além de atuar no atendimento das situações de deterioração clínica e PCR, pode participar do processo educativo da equipe multiprofissional, capacitando-os⁽⁸⁾.

A deterioração clínica acontece em aproximadamente 70% dos pacientes antes da PCR⁽³⁾ e, se a atuação da equipe multiprofissional for precoce, pode-se reduzir significativamente o número destes eventos, além de reduzir o número de admissões na unidade de terapia intensiva (UTI), visto que 40% destas admissões são potencialmente evitáveis⁽¹²⁾.

Assim como na literatura⁽⁵⁻⁷⁾, o conhecimento prévio ao treinamento da equipe multiprofissional mostra-se deficitário, o que pode impactar negativamente na assistência oferecida aos pacientes, diante de situações de emergência.

Estudo nacional⁽⁷⁾ que avaliou o conhecimento da equipe médica em vítimas de PCR mostrou que os cardiologistas tiveram melhor desempenho, assim como aqueles que realizaram o curso de

imersão em suporte avançado de vida em cardiologia. Price e col. em análise semelhante verificaram taxa de acerto de 56,6%, com erros fatais sendo cometidos por 45% dos médicos participantes do estudo⁽¹³⁾.

O diagnóstico eletrocardiográfico de PCR, presente em duas questões do teste, apresentou alto índice de erros em todos os grupos avaliados, no teste aplicado antes do treinamento, o que se revela alarmante diante da importância do reconhecimento precoce pela sua relação direta com a sobrevida destes pacientes.

A dificuldade verificada no presente estudo, para análise eletrocardiográfica esteve em concordância com estudo publicado por alguns autores⁽¹⁴⁾ em avaliação de médicos e enfermeiros, 39,6% dos enfermeiros e 64,1% dos médicos conseguiram identificar corretamente bloqueio atrioventricular de terceiro grau. O eletrocardiograma de fibrilação ventricular não foi analisado corretamente em 33% dos enfermeiros e 22% dos médicos.

O treinamento em PCR tem sido avaliado em diversos estudos. Moretti⁽¹⁵⁾, em estudo prospectivo, demonstrou que a presença de pelo menos uma pessoa treinada em suporte avançado de vida em cardiologia, presente no momento da PCR esteve relacionada a aumento de duas vezes na chance de reversão imediata. Eficácia também corroborada por outros autores⁽¹⁶⁾, que evidenciou sobrevida de aproximadamente quatro vezes mais nos atendimentos realizados pela enfermeira treinada.

Limitações do estudo

No presente estudo não foi feita avaliação dos resultados do treinamento na redução de PCR e diminuição da mortalidade.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostram deficiência no conhecimento da equipe multiprofissional diante das situações de PCR. A capacitação deste grupo é fundamental para melhoria da assistência, com potencial de redução da mortalidade hospitalar. O TRR, além de atuar no atendimento das situações de emergência, pode ter um caráter educativo, participando ativamente do processo de treinamento da equipe multiprofissional.

REFERÊNCIAS

1. Chan PS, Jain R, Nallmothu BK, Berg RA, Sasson C. Rapid Response Teams: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170(1):18-26. Comment in: *Arch Intern Med.* 2010;170(11):996-7; author reply 997. *Ann Intern Med.* 2010;152(12):JC6-3. *Arch Intern Med.* 2010; 170(1):12-3.
2. Pederby MA, Kaye W, Ornato JP, Larkin GL, Nadkarni V, Mancini ME, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation.* 2003;58(3):297-308.
3. Schein RM, Hazdav N, Pena M, Ruben BH, Sprung CL. Clinical antecedents to in-hospital cardiopulmonary arrest. *Chest.* 1990;98(6):1388-92.
4. Soar J, Mancini ME, Bhanji F, Billi JE, Dennett J, Finn J, Ma MH, Perkins GD, Rodgers DL, Hazinski MF, Jacobs I, Morley PT; Education, Implementation, and Teams Chapter Collaborators. Part 12: Education, implementation, and teams 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and

- Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2010;81(Suppl 1):e288-e330.
5. Zanini J, Nascimento ER, Barra DC. Parada e reanimação cardiopulmonar: conhecimentos da equipe de enfermagem em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(2):143-7.
 6. Duarte RN, Fonseca AJ. Diagnóstico e tratamento da parada cardiorrespiratória: avaliação do conhecimento teórico de médicos em hospital geral. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(2):153-8.
 7. Filgueiras Filho NM, Bandeira AC, Delmondes T, Oliveira A, Lima AS Jr, Cruz V, et al. Assessment of the general knowledge of emergency physicians from the hospitals of the city of Salvador (Brazil) on the care of cardiac arrest patients. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):634-40.
 8. DerGurahian J. 5 million lives campaign hits midway point ... but Institute for Healthcare Improvement officials say it's hard to judge progress. *Mod Healthc*. 2008;37(50):12-3.
 9. Johnson AL. Creative education for rapid response team implementation. *J Contin Educ Nurs*. 2009;40(1):38-42.
 10. Anema A, Parr M. Medical emergency teams: a role for expanding intensive care? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(10):1255-65.
 11. McCurdy MT, Wood SL. Rapid response systems: identification and management of the "prearrest state". *Emerg Med Clin North Am*. 2012;30(1):141-52.
 12. Hillman K. Rapid response systems. *Indian J Crit Care Med*. 2008;12(2):77-81.
 13. Price CS, Bell SF, Janes SE, Ardagh M. Cardio-pulmonary resuscitation training, knowledge and attitudes of newly-qualified doctors in New Zealand in 2003. *Resuscitation*. 2006;68(2):295-9.
 14. Birbaum ML, Kuska BM, Stone HL, Robinson NE. Need for advanced cardiac life-support training in rural, community hospitals. *Crit Care Med*. 1994;22(5):735-40.
 15. Moretti MA. Eficácia do treinamento em suporte avançado de vida nos resultados das manobras de reanimação cardiopulmonar [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001. 130p.
 16. Dane FC, Russell-Lindgren KS, Parish DC, Durham MD, Brown TD. In-hospital resuscitation: association between ACLS training and survival to discharge. *Resuscitation*. 2000;47(1):83-7. Comment in: *Resuscitation*. 2001; 49(3):319-21.

Management of patients with heart failure*

Manuseio do paciente portador de insuficiência cardíaca

Juliano Novaes Cardoso¹, André Grossi Dantas¹, Camila Naomi Matsuda¹, Carlos Henrique Del Carlo¹, Antônio Carlos Pereira Barretto¹

*Received from Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP.

ABSTRACT

The treatment of heart failure (HF) has advanced greatly in recent decades. Today, based on evidence, it includes beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and spironolactone. For symptomatic patients, we must add a diuretic and/or digitalis. For these medications to be effective they must be used in full doses. The objective of this study was the correct treatment modifies the natural history of the disease, reducing its morbidity and mortality. To check its effectiveness, symptoms reduction, reversal of, increase of ejection fraction and reduction of heart rate are assessed. When there is no improvement of these characteristics, or the treatment is inadequate and must be improved, or the clinical picture is very serious, there is a poor prognosis. Early detection of HF allows measures to be taken in order to modify the natural history of the disease. Thus, we should encourage the correct treatment since early stages of the disease, preventing progression to advanced and refractory forms.

Keywords: Heart failure/drug therapy; Heart failure/prevention & control; Stroke volume; Heart rate; Cardiovascular agents/therapeutic use; Angiotensin-converting enzyme inhibitors

RESUMO

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) avançou muito nas últimas décadas. Hoje, baseado em evidências inclui o uso de betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina II e espironolactona. Para os pacientes sintomáticos devem-se acrescentar um diurético e/ou digital. Para que esses fármacos sejam efetivos devem ser empregados em doses plenas. O objetivo deste estudo foi observar o

tratamento correto modifica a história natural da doença, reduzindo sua morbidade e mortalidade. Para verificar sua efetividade, avalia-se a melhora dos sintomas, reversão da dilatação cardíaca, aumento da fração de ejeção e redução da frequência cardíaca. Quando não há melhora destas características, ou o tratamento é insuficiente e deve ser melhorado ou que o quadro clínico é muito grave e o paciente terá, então, um prognóstico sombrio. A detecção precoce da insuficiência cardíaca permite que medidas sejam tomadas a fim de modificar a história natural da doença. Deve-se, portanto encorajar o tratamento correto desde os estágios iniciais da doença, prevenindo a progressão para formas avançadas e refratárias.

Descritores: Insuficiência cardíaca/quimioterapia; Insuficiência cardíaca/prevenção & controle; Volume sistólico; Frequência cardíaca; Fármacos cardiovasculares/uso terapêutico; Inibidores da enzima conversora da angiotensina.

INTRODUCTION

The understanding of heart failure (HF) has increased greatly in recent years. Today its pathophysiology and natural history are better understood, and we have new therapeutic options. Therefore, we are able to change the course of the disease^(1,2).

The Framingham study remains an important source for HF epidemiology. The collected data shows that approximately 2.5% of the population aged 45 years or more is affected by the disease, and that it is more frequent among the elderly⁽³⁾. In Brazil, HF is the leading cause of cardiac admission among patients over 65 years^(1,2).

In the population evaluated in the Framingham study, hypertension preceded the onset of symptoms in 70% of men and 78% of women, while coronary disease was the etiology in 59% of men and 48% of women. With better control of hypertension, ischemic heart disease has become the leading cause of heart failure in adults⁽³⁾, which was observed in large multicenter studies, and also in the Brazilian Registry of Heart Failure named BREATHE (Figure 1). In Brazil we must always include Chagas disease as a cause of HF.

NATURAL HISTORY AND PROGNOSTIC FACTORS

Heart failure is a very debilitating disease^(1,4). The analysis of quality of life, with the use of questionnaires, in different diseases, identified HF as one of the most debilitating diseases, overcoming diabetes and chronic obstructive pulmonary disease. Dyspnea, fatigue and edema cause a lot of discomfort to the patients, explaining this finding.

1. Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil.

Presented in May, 2 2013.

Accepted in for publication in August, 06, 2013

Conflict of interests: None

Correspondence to:

Juliano Novaes Cardoso, M.D.

Rua Joaquin Ferreira 147/161 A2 – Água Branca

05033-080 São Paulo, SP, Brasil.

Phone: (11) 9825-19915

E-mail: jnovaescardoso@yahoo.com.br

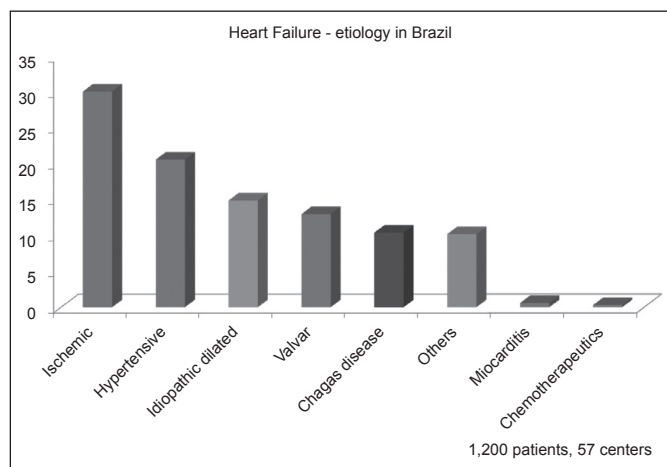


Figure 1 - Etiology of heart failure in patients in Registry BREATHE.

HF is a syndrome of malignant features, with high mortality in advanced forms⁽⁵⁾. In the past several studies have shown that mortality reached 50% in one year in patients in functional class (FC) IV of the New York Heart Association Classification. In our experience in this 21st century dealing with critically ill patients, we observed a mortality rate of 32% in the first year of follow up. It must be highlighted that this result was obtained in a population treated according to the most updated guidelines, but the disease remains with features of malignancy in advanced forms⁽⁶⁾. The natural history can be modified with the correction of baseline heart disease, the control of aggravating factors of HF, or the correct medication⁽⁷⁾.

However, it is important to note that, in its initial forms, its course is not so bad, a fact that should be considered when making a more aggressive decision. There is good evidence to prove good evolution in asymptomatic or mildly symptomatic patients, despite signs of severe cardiac impairment (e.g. ejection fraction of less than 25%)^(8,9), with data from the studies SOLVD prevention and survival and ventricular enlargement (SAVE) documenting this^(9,10). These studies demonstrated that ventricular dysfunction is a frequent finding. More than 6,000 asymptomatic patients and with ejection fraction of less than 40% were enrolled. Of these, about 35% had HF manifested in four years, demonstrating that not all patients with ventricular dysfunction present significant physical limitations. The analysis of evolution in the placebo group in these studies provided information about the natural history of the disease, since the first clinical manifestations of HF⁽⁹⁾. High mortality rates, described in advanced forms, are not seen in asymptomatic patients, even in those with significant ventricular dysfunction. Data from these two studies shows that these patients mortality in four years will be of less than 15% (Figure 2). Thus, at the time of therapeutic orientation, it is not possible to make analogies with the more advanced forms. Also, a proposal of transplant is not indicated in asymptomatic patients, as the risk of this procedure will be possibly greater than that observed in the natural history of the disease in its early stages.

Among symptomatic patients, the course of the disease is not similar; the more symptomatic, the worst the evolution. It is possible to stratify patients based on clinical and laboratory data. Thus,

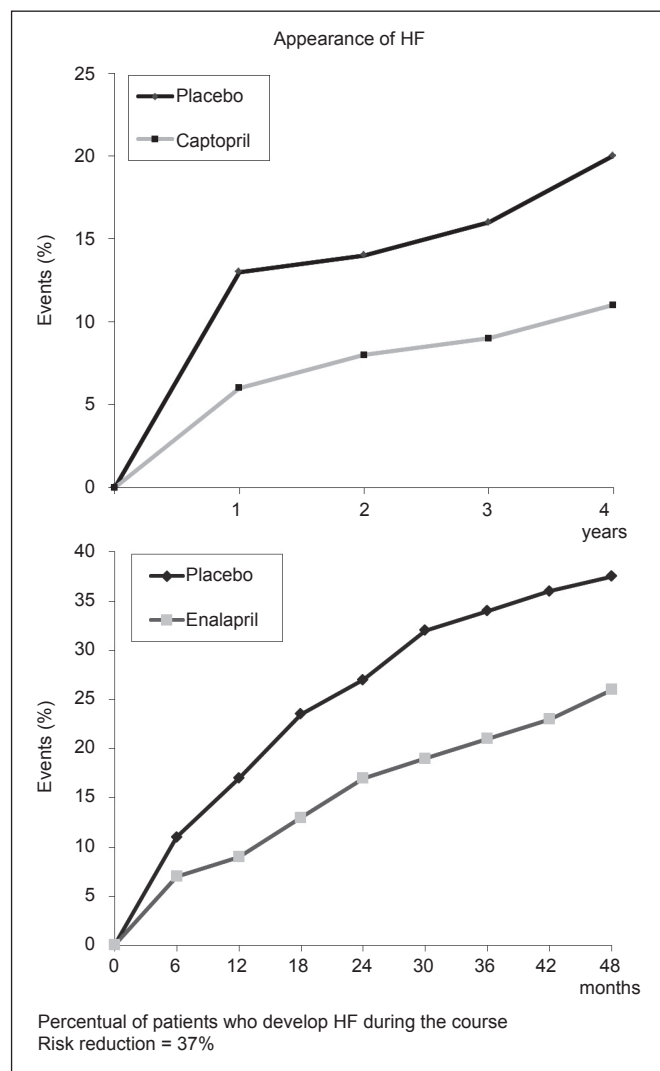


Figure 2 - In the study SOLVD prevention and SAVE the minority of patients developed heart failure in four years.

those with greater physical ability, demonstrated by the effort time during the ergometric test, the distance rode in the 6-minute test, or the oxygen consumption by spirometry, have better outcomes. Data of cardiac function also stratifies patients in terms of prognosis. The lower the cardiac output, the higher the pulmonary capillary pressure, the higher the peripheral resistance, the lower the ejection fraction and, therefore, the higher the mortality. Anatomy is also useful in this stratification, since cardiomegaly and increased heart chambers identify high-risk groups⁽⁸⁻¹²⁾.

Based on several studies that analyzed HF patients' survival, it was possible to identify some indicators of poor prognosis. These serve as severity criteria, useful for identifying patients who need more intense care or even those who would be candidates for surgical treatment of HF. In Table 1 we present some of these indicators that, when present, indicate a worse prognosis⁽¹³⁾.

The ejection fraction is an indicator that is easily obtained with the use of different methods. Echocardiographic evaluation, although very dependent on the experience of the examining physician, assists in patient stratification. Ejection fraction itself is not well correlated with functional classes. The joint analysis of

Table 1 - Prognostic factors in heart failure.

History
Age > 65 years
Duration of symptoms
Etiology of HF
Greater intensity of symptoms
Diabetes mellitus
Associated Pulmonary disease
Multiple hospital admissions
Lack of compliance
Anemia
Physical examination
S3 present
High resting heart rate (> 70 beats / min)
Low systolic blood pressure
Ascites
Ketone breath
Cachexy
Clinical/Hemodynamic Profile types B and C
Chest X-ray
Marked cardiomegaly (cardiothoracic ratio > 0.55)
Functional
Smallest distance in 6 minutes
Oxygen consumption < 14 ml/kg/min
Increase in VE/VCO ₂ in ergospirometry
Laboratory Data
Serum sodium < 130 mEq/L
Creatinine > 2.5 mg/dL
Hemoglobin < 11 g%
Elevated levels of BNP/proBNP
Renin
Liver enzyme and bilirubin
Uric acid
Electrocardiogram
Atrial fibrillation
Sustained and nonsustained ventricular tachycardia
Left bundle branch block
Echocardiography
Ejection fraction < 30%
LV Progressive dilatation
Enlarged LV diastolic and systolic diameter
Hemodynamics
Increased pulmonary artery pressures
Increased pulmonary capillary pressure
Low cardiac Output and index
Increased pulmonary vascular resistance

ejection fraction and functional class allows to better identifying patients with poor prognosis (e.g. patients with ejection fraction of less than 35% on echocardiography in functional class IV). Increased ventricular diameters also identify patients with poor prognosis. In peripartum cardiomyopathy, patients presenting with ventricular diameters greater than 70 mm had a much higher mortality rate than those with lower ventricular dilation⁽¹⁴⁾. Patient evolution differs according to the etiology of the disease. Patients with an ischemic cardiomyopathy appear to have worse

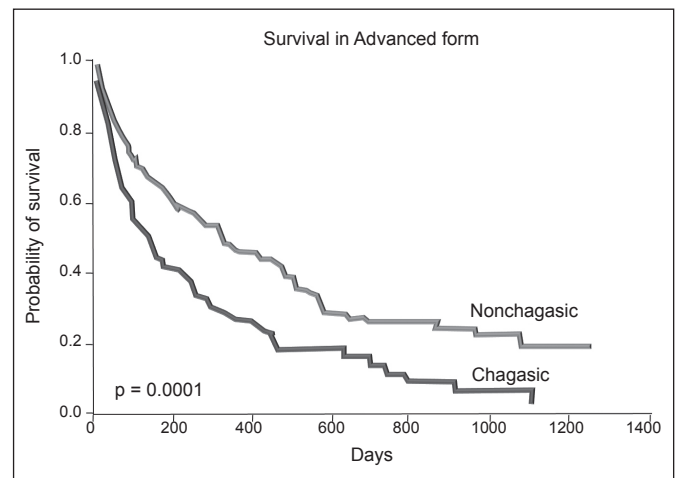


Figure 3 - Survival curve of patients admitted with advanced heart failure at Hospital Auxiliary de Cotoxó showing that patients with Chagas disease have worse outcomes.

outcomes than those with dilated cardiomyopathy. On experience with the InCor (Instituto do Coração) patients, those with HF due to Chagas disease have a worse evolution (Figure 3)⁽¹⁵⁾. Therefore in patients with HF, the identification of the etiology is essential because it allows, in many cases, to assess prognosis and guide treatment.

The assessments that measure cardiac reserve provide a better identification of patients according to their prognosis. Oxygen consumption equal to or less than 10 mL/kg/min identifies patients with indication for heart transplantation⁽¹⁶⁾. In this line of dynamic testing we have the six-minute walk test, which is easier to be performed, but is much less accurate. In this test, patients who walk less than 300 meters have more cardiac decompensations and increased risk of death.

Hypotension is another excellent prognostic indicator. Those in need for inotropic support or who remain with pressure of approximately 90 mmHg exhibit higher mortality rates^(17,18). The association of prognostic factors better identifies patients' potential for progress^(17,18).

DIAGNOSIS

Heart failure is a predominantly clinical syndrome, with the symptoms being the best way to diagnose it⁽¹⁹⁾. Even with all the technological and scientific advances of recent years, the analysis of symptoms and signs remains as the main way to diagnose HF, with no supplementary examination being able to uniquely and objectively define the presence of this syndrome.

The most frequent clinical findings in HF are: reduced exercise tolerance, clinically manifested by dyspnea and fatigue, and water retention, resulting in pulmonary rales, elevated jugular venous pressure, and peripheral edema. Dyspnea is the most frequent symptom in chronic heart failure (CHF), and is dependent on the degree of left ventricular dysfunction. It presents as dyspnea on exertion, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, and dyspnea at rest. Due to its high sensitivity (100%), the absence of dyspnea makes the diagnosis of CHF unlikely. Among patients seen in the emergency department with acute dyspnea,

about 50% have CHF as a cause. Thus, it is important that, in patients with dyspnea and suspected HF, differential diagnosis is performed with other causes of dyspnea, through a careful clinical assessment.

Due to its high specificity, some of the physical examination findings are useful to confirm the diagnosis of heart failure: deviation of the heart apex to the left, gallop rhythm, jugular venous distension, and the presence of hepatojugular reflux. However, these signs have low sensitivity, with their absence being of low value to rule out HF.

The objective of the laboratory evaluation of HF is to establish the diagnosis, stratifying the severity of the disease, and to identify the presence of other comorbidities, such as myocardial ischemia, anemia, renal insufficiency, nephrotic syndrome, diabetes mellitus, thyrotoxicosis and hypothyroidism.

Among the initial complementary tests in the evaluation of patients with dyspnea and suspected HF, chest X-ray and electrocardiogram (ECG) are of great importance⁽²⁰⁾. If they result normal they make the diagnosis of HF unlikely. Moreover, HF is strongly suggested in the presence of cardiomegaly and pulmonary vascular congestion on chest X-ray, and the presence of Q waves on the anterior wall or left bundle branch block on ECG. The development of tests for the detection of B-type natriuretic peptide (BNP and NT-proBNP) has helped in the diagnosis of heart failure^(21,22). The BNP is a polypeptide that has its production stimulated by the expansion of ventricular volume and pressure overload. The dosage of these peptides has been shown to be useful in the diagnostic evaluation of patients with dyspnea, and also provides relevant information regarding the prognosis and treatment of HF. The dosage of this marker is especially useful in the evaluation of patients with acute dyspnea and suspected pulmonary disease. The presence of normal levels of brain natriuretic peptide (BNP) (< 100 pg/mL) or NT-proBNP (< 300 pg/mL) rules HF out as the cause of dyspnea in the emergency room^(21,22). Values above 500 pg/mL of BNP and 1500 pg/mL of NT-proBNP are diagnostic of cardiac decompensation.

TREATMENT

HF treatment has undergone several changes in recent years, with beta-blockers, Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers and spironolactone or eplerenone^(1,2) forming the basis of modern treatment. For symptomatic patients, diuretics and digoxin^(1,2) are added. The evidence based treatment aims at blocking neurohormonal stimulation and reversing the deleterious cardiac remodeling⁽²³⁾.

Evidence indicates that a well-conducted treatment modifies disease progression. If the natural history of the syndrome is characterized by progressive worsening of quality of life, reduced work capacity, progressive increase in symptoms and increased risk of death with its progression, the correct treatment, with the use of these neurohormonal blockers, reverses this trend reducing morbidity and increasing survival of patients with HF^(1,2). But it is important to emphasize that these results are seen when the patient receives the correct treatment, with drugs prescribed in optimal doses. Low doses have no effect.

TREATMENT OF HEART FAILURE

The treatment itself must be preceded by the diagnosis of underlying heart disease and the identification of triggering factors^(1,2). The diagnosis of ischemic cardiomyopathy leads to the investigation of ischemia, myocardial viability and possibility of bypass. The presence of infarction leads to the consideration of the presence of ventricular aneurysm and possibility of heart geometrical reconstruction. These interventions substantially modify patients' outcome⁽²³⁾.

The triggering or aggravating factors must be investigated and treated. The presence of anemia, arrhythmia, fever, hyperthyroidism and infectious process triggers or aggravates HF, and its control reverses the situation⁽¹⁾. We also have to analyze which medications patients use, as they can precipitate or worsen heart failure (calcium channel antagonists, non-steroidal anti-inflammatory drugs)^(1,2).

Among the factors that trigger decompensation, it is interesting to note that the most frequent is poor compliance, either to drug therapy or salt and fluids control. Due to the potential severity of HF, it is essential that patients and their families are counseled about the impact of the disease and the importance of the correct treatment, in order to change the natural history and allow survival with good quality of life.

The importance of compliance to the therapeutic guidelines is being increasingly documented with the results obtained by the Heart Failure Clinics⁽²⁴⁾. In these Clinics, patients and families are, among other measures, instructed about triggering factors, the importance of diet and treatment compliance. With better adherence to guidance, patients under treatment have shown better clinical outcome, with significant reduction in readmissions and emergency department (ED) visits.

NON-DRUG THERAPY

Dyspnea, hepatic congestion and edema are the symptoms of HF related to water retention, and the reduction of salt and fluids intake is of great help for its control. With the advent of more potent diuretics, fluid restriction does not appear necessary for most patients, but in advanced forms and in those non-responsive to treatment, they are of great help to control symptoms^(1,2). Patient's daily weighing allows early identification of water retention and hence the correction of the doses of diuretics.

Physical exercise is another measure that has had its importance reevaluated. Although being contraindicated in the past, modern evidence suggests that exercise is useful for the treatment of HF⁽¹⁶⁾. The Rehabilitation Service of *Instituto do Coração* (Incor) demonstrated that physical exercise reduces sympathetic activity, which is elevated in these patients, and increases peripheral blood flow by improving endothelial function⁽¹²⁾. Studies on its effectiveness in reducing morbidity and mortality did not gather a large number of patients, but showed that patients who practiced physical exercises had reduced hospital admissions and mortality rate. Thus, exercises should be prescribed for clinically stable patients as an adjuvant to drug therapy. In our Service we documented that exercise performed at home, following instructions received in the hospital, improves patients' quality of life and keeps lower levels of neurohormones⁽²⁵⁾.

DRUG THERAPY

A better understanding of the effects of several drugs available is modifying its degree of importance in treatment. Diuretics and digitalis have a role in the control of patients' symptoms.

Digitalis and diuretics

Diuretics are the main drug to control congestive symptoms: edema, hepatomegaly, and dyspnea^(1,2,26).

Loop diuretics are undoubtedly essential for compensation. The dose to be prescribed depends on the magnitude of symptoms and response to the drug. Once the disease is controlled, longer-acting thiazides show to be more useful, keeping patients symptom-free for prolonged periods. In more severe cases, the combination of the two (loop diuretics and thiazides) provides more intense diuresis and reverses the congestive scenario^(1,2,26). The value of digoxin in the treatment of heart failure has been well established by the Digitalis Investigation Group (DIG) trial that documented that the drug had no impact on mortality rates, but provided a reduction in hospital admissions for cardiac decompensation⁽²⁷⁾.

Digoxin is an easy-dosage drug, once a day, but is recognized as a narrow therapeutic index drug, thus having therapeutic levels that are very close to toxic levels. Digitalis intoxication is not rare, but in most cases it is easy to control.

In recent years, the retrospective analysis of the SOLVD and DIG studies have documented that levels of digoxin higher than 0.10 ng/dL were followed by higher mortality^(28,29). It is important to note that these values are within the limits considered therapeutic. Together, these studies showed that digoxin may not be as innocuous as is usually thought, and that its prescription must be judiciously considered. These findings lead to the conclusion that the drug may present more risks than previously thought; thus, the treatment must be conducted with lower doses of the drug. It is likely that 0.125 mg daily, the dose often prescribed by Brazilian doctors, is effective and less risky to patients. ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone are drugs that modify the Natural History of the disease and should be prescribed to all patients, provided there are no contraindications.

ACE inhibitors

Based on the results of studies Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS), SOLVD and many others following them, inhibitors should be prescribed to all patients with ventricular dysfunction^(8,11). For symptomatic patients, they should be prescribed to reduce symptoms and the high mortality that characterizes this stage of the disease, and for asymptomatic patients, to prevent progression to symptomatic forms, and to reduce mortality. These benefits have been observed with all ACE inhibitors, thus proving to be an effect of this drug class⁽³⁰⁾.

A key point in the prescription of these drugs is the dose. Low doses have not been tested and there is no evidence that they are effective. Moreover, several studies have documented that the full doses are effective and well tolerated by most patients. In patients with advanced disease, the full doses provide better outcomes than lower doses. Therefore it is recommended to seek to

achieve the doses indicated by large studies. With respect to the most often prescribed inhibitors, we should try to achieve doses of captopril of 50 mg tid, enalapril 20 mg qd or bid, or ramipril 10 mg. Patients who do not tolerate these doses should be kept at the highest dose tolerated^(1,2).

The main causes of intolerance to ACE inhibitors are cough, hypotension, renal failure and hyperkalemia. For patients with cough it is recommended to change to the angiotensin II receptor blockers. In cases of hypotension, the dose reduction and revision of diuretics control the disease in most patients^(1,2). In cases of high creatinine levels above 3.0 mg/dL, dose reduction may bring some improvement. If this elevation persists, the therapy with drugs such as the combination of hydralazine and nitrates, which does not alter renal function, is preferable.

Angiotensin II receptor blockers

The therapeutic effect is very similar to that of ACE inhibitors. Studies comparing ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARB) showed that both drugs provide very similar results in the reduction of morbidity and mortality in patients with heart failure⁽³¹⁻³³⁾.

It is the drug of choice to replace ACE inhibitors when these cause coughing as a side effect³¹. In patients with impaired renal function or hyperkalemia with ACE inhibitors, it is very likely that this adverse effect is also observed with ARBs, since their mechanism of action in the kidney is very similar^(1,2).

Studies have shown, such as observed with ACE inhibitors, that full doses are of major importance. Clinical improvement has not been observed with low doses. Thus, it is recommended to prescribe losartan 150 mg/day, valsartan 320 mg/day, and candesartan 32 mg/day, just to mention the most often prescribed drugs for patients with heart failure⁽³¹⁻³⁴⁾.

Beta-blocker

At present, it is the main drug for the treatment of heart failure^(1,2). Its indications are based on numerous clinical trials that have demonstrated that beta-blockers associated with ACE inhibitors further reduce the morbidity and mortality associated with the disease⁽³⁵⁻³⁹⁾. The observed reduction in mortality is higher than 30%, a value twice higher than that seen with ACE inhibitors. This significant reduction in mortality is one of the factors that transformed beta-blockers in the most important drugs for heart failure treatment.

Another point of great importance to treatment with beta-blockers is the reversal of ventricular remodeling^(39,40). Beta blockers have been shown capable of reducing cardiac dilation and significantly increasing ejection fraction, reversing cardiac remodeling in about 75% of patients taking the drug. Although ACE inhibitors also modify cardiac remodeling, their impact on it is much less significant⁽³⁹⁾.

Beta-blockers, unlike diuretics, digoxin, ACE inhibitors and ARBs, should not be prescribed to decompensated patients^(1,2). The drug should be started after cardiac compensation, with low doses and gradual increase until reaching the recommended doses. At the beginning of treatment beta blockers may worsen heart function, but in the long run they show significant improvement. The treatment is initiated with low doses to minimize this nega-

tive inotropic effect. The increase, with doubling of dose every 7 days, is very well tolerated by patients and allows the achievement of the desired target doses in 30 days^(1,2).

Four beta blockers have proven their effectiveness for the treatment of heart failure: bisoprolol, carvedilol, nebivolol and metoprolol succinate^(35-38,41). For beta blockers, the doses have also been shown to be of great importance^(1,2). The benefits observed with the drugs are more evident in full doses. Thus the target dose should be 25 mg twice daily for carvedilol, 200 mg once daily to metoprolol succinate, and 10 mg once a day for nebivolol and bisoprolol. Carvedilol should be initiated at a dose of 3.125 mg bid, metoprolol succinate is initiated at a dose of 12.5 mg daily, bisoprolol and nebivolol 1.25 mg daily. The dose should be doubled every 7 days until it reaches the target dose^(1,2,39). The more beta blockers are used, the more it turns out that beta-blockers are well tolerated and easy to administer. In many patients it is possible to set up the incremental doses without clinical reassessment.

Another important issue in modern treatment of heart failure is the attitude to be taken when a patient on beta-blocker has a cardiac decompensation: should we simply stop its administration? The answer in most cases is: it should not be interrupted, since in most cases of cardiac decompensation the predominant scenario is of congestion, which can be controlled with the use of diuretics⁽³⁹⁾. Drug suspension should be considered only when patients have low cardiac output signals, first with 50% reduction of the dose. If the scenario of low output or shock persists the drug should be discontinued. There is evidence that abrupt discontinuation of beta-blockers may be deleterious and accompanied by increased mortality.

Spirolactone

The third drug that is important in the treatment of heart failure is spironolactone, a drug that also provides the reduction of morbidity and mortality⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. The dose tested was 25 to 50 mg, with no documentation that higher dosages are more effective, but that they are only accompanied by more side effects.

The combined use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone may be accompanied by cases of hyperkalemia, with blood control being mandatory at baseline to detect its presence. Hyperkalemia may occur even with the prescription of high doses of other diuretics.

Based on the studies RALES, EPHEBUS and EMPHASIS we currently have evidence that Aldosterone receptor block modifies the HF Natural History in patients with functional class II, III and IV, and in patients stratified as FC I after myocardial infarction⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. The results of the studies EPHEBUS and EMPHASIS expanded the indication of aldosterone blockade in patients with post-myocardial infarction asymptomatic ventricular dysfunction, and in those classified in FC II^(43,44). These more modern studies show that the drug is effective in less symptomatic patients.

Hydralazine and nitrate

Vasodilators entered into the era of evidence-based medicine in the treatment of HF with the V-HeFT study that documented that long-acting vasodilator drugs modify the natural history of HF, significantly reducing the mortality of patients with the disease⁽⁴⁵⁾. This was the first large clinical trial to document the pos-

sibility to reduce the high mortality of HF.

Its efficacy in acute situations is largely proven; however, tolerance due to the chronic use of nitrates led to a change of strategy⁽⁴⁶⁾. Concomitant use of hydralazine with nitrate, both in animal model and in patients with HF, prevents the development of nitrate tolerance and provides maintenance of favorable nitrates hemodynamic effects⁽⁴⁷⁾. The finding that the combined use of nitrates and hydralazine, besides potentiating the hemodynamic vasodilating effects prevents nitrate tolerance, allowed it to be used in the HF chronic treatment⁽⁴⁸⁾. Since this has been documented, the association of nitrate and hydralazine has been investigated in the treatment of HF, and V-HeFT I study documented that it significantly reduces mortality of HF patients⁽⁴⁵⁾.

With the documentation, in the late 1980s, that ACE inhibitors were effective in the treatment of HF, the V-HeFT II study was elaborated, which compared the efficacy of the combination of nitrates and hydralazine to enalapril, a drug that induced a reduction in mortality in the study CONSENSUS^(11,49).

In the study V-HeFT I it can be seen that the combination of nitrate and hydralazine provided, in two years of treatment, a relative reduction of 31% in mortality, with its rate being reduced from 34% in the placebo group to 26% in the group treated with nitrate and hydralazine⁽⁴⁵⁾. The V-HeFT II study showed that enalapril was more effective than the combination of hydralazine and nitrate in the reduction in mortality among HF patients, causing a relative reduction of 28% in mortality. The mortality of the group treated with nitrates and hydralazine was of 25%, with 18% in the group treated with enalapril⁽⁴⁹⁾. Documentation stating that enalapril provided a more significant reduction in mortality than the combination of nitrate and hydralazine made ACE inhibitors the vasodilators of choice for the treatment of HF.

However, more careful analysis of the V-HeFT I and II studies results showed various interesting aspects that deserve a more detailed analysis. An interesting aspect is that the combination of nitrates and hydralazine provided a more significant increase in ejection fraction than enalapril, suggesting differences in the mode of action, and allowing the assumption that the two could be used in addition, possibly providing more intense results than the isolated use of each regimen⁽⁵⁰⁾. This was further investigated in the A-HeFT study and in smaller studies documenting that the concomitant use of the two regimens provides an even higher improvement than the separate treatment regimens⁽⁵¹⁾.

The A-HeFT study demonstrated that black patients respond well to treatment with nitrates and hydralazine, documenting that their addition to the usual treatment caused a 43% reduction in mortality^(51,52). With these results we should always prescribe this combination to black patients. More recently, a study conducted in 2009 showed that in white patients with advanced HF, the addition of nitrate and hydralazine was associated with significant improvement and reduced mortality⁽⁵³⁾. The mortality rate among patients treated with ACE inhibitors alone was of 41%, while in those who received the association of nitrate and hydralazine it was of 34%, a relative reduction in mortality of 35%⁽⁵³⁾.

In HF, increased peripheral resistance has been increasingly documented as the main pathophysiological element responsible for the progression of ventricular dysfunction and high mortality presented by the disease. All studies employing vasodilators in

treatment optimization have documented improvement in patient outcomes⁽⁵³⁾. Thus, if we have a patient who is not doing well with the usual treatment, the addition of vasodilators can be effective to change the evolution allowing some compensation⁽⁵³⁾. The prescription of nitrate and hydralazine is also indicated for cases in which there is renal function impairment during the treatment of HF. The impaired renal function may prevent the prescription of ACE inhibitors, ARBs, and aldosterone blockers^(1,2). In this circumstance, the combination of nitrates and hydralazine becomes the only option in vasodilator treatment, of undoubted importance for the treatment of HF^(1,2). Renal dysfunction, either temporary or permanent, is a frequent finding in patients with HF^(1,2).

The set of data shows that nitrates, a medication with over 100 years of use in cardiology, remain a current medication and should be prescribed for better control of HF, a disease of unquestionable severity, in which the optimal treatment modifies its natural history.

The need for documentation on treatment effectiveness

Although evidence indicates that the treatment can change the natural history of the disease, when we observe how doctors are treating patients with heart failure we see that most of them do not follow the guidelines, and do not prescribe drugs that effectively reduce disease morbidity and mortality rates. This is borne out in the reports of records on how patients are being treated in Europe and the United States, all pointing to less than 30% of patients receiving optimized treatment (Figure 4)^(54,55). There are numerous reasons for not prescribing the treatment, and among them we highlight the lack of knowledge about the severity of the disease, the fear of drug side effects and the lack of markers of treatment efficacy.

We observed if the guidelines for the treatment of heart failure were being followed in InCor outpatients, and we could see that, in 1999, although ACE inhibitors were being prescribed for almost all patients, beta-blockers and spironolactone were prescribed only for less than 30% of patients⁽⁵⁶⁾. During the search carried out in October 2004, we observed a sevenfold increase in the prescription of beta-blockers, reaching 70% of patients, data that indicates that most physicians at InCor adhered to the guidelines for the treatment of heart failure. Analyzing the clinical practice of three doctors used to treat HF we could observe

that it is possible to prescribe the drugs for almost all HF patients treated in clinics and also prescribe them in target doses, indicated by the Guidelines and clinical trials. The 103 patients attended by this group of physicians had as average dose of carvedilol 49 mg/day and enalapril 28 mg/day⁽⁵⁷⁾.

Whereas epidemiological data show that the HF patients outcome is much worse than the outcome of patients with many types of cancer (prostate, breast or bladder), it would not be risky to say that we do not adopt for patients with heart failure the same behavior that oncologists adopt to cancer patients⁽⁵⁾. Patients with heart failure should be informed of the potential severity of the disease, and that the treatment, according to the guidelines, can alter this natural history.

Patients with heart failure who have had cardiac decompensation need to be closely monitored by their physicians. They should be advised to weigh themselves frequently, and measure the waist and ankle in order to early detect cardiac decompensation. Weight increase by more than 1 kg in a day or two, increase of two or three centimeters in waist circumference and ankle indicate fluid retention, and that the dosage of diuretics and the amount of liquid ingested should be revised⁽⁵⁸⁾. This simple guidance significantly reduces the ED visits and gives patients with the syndrome a better quality of life.

One must also adopt some markers to identify whether the patient is responding satisfactorily to the treatment prescribed, so that it can be intensified or changed to those in which the desired response is not achieved. Symptomatic improvement, fundamental to patients' quality of life, has not been shown to be a good indicator of good response to the prescribed therapy. Diuretics in the correct dose can give compensation to most patients; however, patients can keep presenting ventricular remodeling, by increasing ventricular dilation and reducing ejection fraction with consequent worsening of symptoms, now in a more advanced clinical situation, imposing greater difficulty to therapy.

The reversal of ventricular dilatation, or increased ejection fraction and decreased heart rate to values below 70 beats per minute have shown to be good markers of good cardiac response to treatment^(59,61). The outcome of patients who show this reduction is much better than in those who do not.

The use of these markers allows the earlier identification of those patients who are not responding satisfactorily to treatment, and thus its enhancement, or change, in order to achieve the desired response. Thus, if the use of the prescribed drug does not show reversal of ventricular remodeling, it is necessary to review the therapeutic regimen^(59,60), check if the patient is taking the medications properly, in the doses prescribed, and review if the doses of each drug are the optimal ones. In many cases this reversal is obtained by optimizing the treatment, or increasing the dose of ACE inhibitors or beta-blockers, which at first appeared to be prescribed in necessary doses. The same applies to the natriuretic peptide, either with the dosage of BNP or NT-proBNP^(62,63). This neurohormone reduction indicates that the treatment is optimized and that the outcome will be improved. In studies where the natriuretic peptide dosage was used as the guide for therapy efficacy compared to the usual treatment guided by clinical manifestations, it can be seen that to reduce BNP values it was necessary to prescribe higher doses of diuretics and ACE inhibitors, a

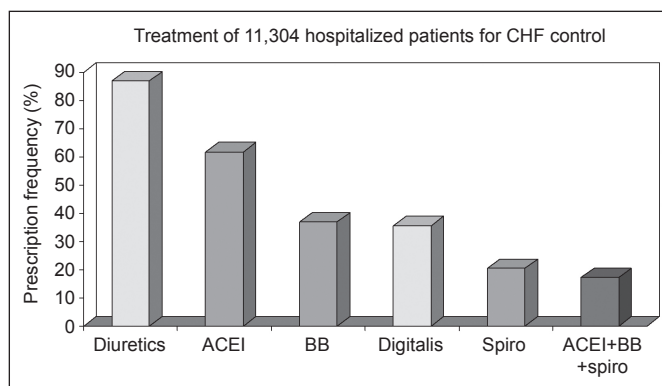


Figure 4 - EuroHeart Failure Survey.

requirement that is not identified in the group followed in the usual manner⁽⁶³⁾. On follow-up, patients guided by natriuretic peptide levels had better outcomes, with reduced HF hospital admissions.

When the markers improvement is not reached, even with treatment optimization for heart failure, the patient with a severe form of the disease who will progress to non-responsive forms is identified. Similar to what is done with cancer patients, the family should be informed that the disease is progressing and that other measures are necessary, or that the prognosis is poor.

High HR is another indicator that the treatment can be incremented. The decompensated HF usually occurs along with high HR due to the activation of compensatory mechanisms, particularly by increased adrenergic activity⁽⁶¹⁾. In recent years, a growing number of studies has shown that HR above 70 beats per minute identifies patients at higher risk of adverse events^(2,61). The higher the HR, the higher the risk. Moreover, a reduction of HR reduces these risks^(2,61). A meta-analysis of studies with beta-blockers showed that part of the benefit of reversal of cardiac remodeling is related to HR reduction provided by the therapy⁽⁶²⁾. Not only do beta-blockers reduce the heart rate, but also ivabradine, a sinus node I_f channel inhibitor, has been shown to be effective in reducing HR in patients in sinus rhythm⁽⁶¹⁾. Thus, identification of HR above 70 bpm in a HF patient, on optimized treatment, identifies patients that should have their treatment incremented. In the presence of HR above 70 bpm we can increase the dose of the beta-blocker or prescribe ivabradine. The SHIFT study showed that prescribing ivabradine reduces HR and the incidence of events in these patients⁽⁶¹⁾. HR reduction with ivabradine also reverses cardiac dilatation⁽⁶¹⁾.

In HF, the HR that the patient develops when on treatment should be considered. It is an easily obtained variable, and the literature data have shown that even the HR that is not so high is a marker of poor prognosis^(2,61). Thus, in the presence of HR above 70 bpm, we should review the treatment and modify it in order to reduce the HR. The heart rate above 70 bpm indicates that the treatment should be incremented, since it suggests that the patient is not fully beta-blocked. In the presence of HR above 70 bpm, the prescription of digitalis, beta-blockers or ivabradine should be considered. Importantly, the prescription of ivabradine is the only one that had its effectiveness documented by the clinical study SHIFT^(2,61).

REFERENCES

- Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2009 [citado 2011 Jun 21];93(1 Suppl 1):1-71. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/abc/v93n1s1/abc93_1s1.pdf
- Bocchi EA, Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D. . Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica 2012. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2012[citado 2013 Jan 21];98(1 Suppl1):1-33. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v98n1s1/v98n1s1a01.pdf>
- Kannel WB, HO K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. Br Hear J. 1994;72(2 Suppl):S3-9.
- Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from Medical Outcomes Study. JAMA. 1989;262(7):907-13. Erratum in: JAMA; 1989;262(18):2542.
- McMurray JJ, Stewart S. The burden of heart failure. Eur Heart J. 2002;4(Suppl D):50-8.
- Pereira-Barretto AC, Del Carlo CH, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO, et al. Hospital readmissions and death from Heart Failure--rates still alarming. Arq Bras Cardiol. 2008;91(5):335-41.
- Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, Stricker BH. Drug-induced heart failure. J Am Coll Cardiol. 1999;33(5):1152-62.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD investigators. N Engl J Med. 1991;325(5):293-302. Comment in: N Engl J Med. 1992;326(18):1220; author reply 1220-1; N Engl J Med. 1992;326(18):1220; author reply 1220-1; N Engl J Med. 1991; 325(5):351-3.
- Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. The SOLVD Investigators. N Engl J Med. 1992;327(10):685-91. Erratum in: N Engl J Med. 1992;327(24):1768; Comment in: N Engl J Med. 1992; 327(10):725-7.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results on the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med. 1992;327(10):669-77. Comment in: N Engl J Med. 1992;327(10):725-7; N Engl J Med. 1993;328(13):967; author reply 968-9; N Engl J Med. 1993;328(13):966-7; author reply 968-9; N Engl J Med. 1993;329(16):1204-6.
- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med. 1987;316(23):1429-35.
- Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2003;42(5):854-60. Comment in: J Am Coll Cardiol. 2004 43(9):1723-4; author reply 1724; J Am Coll Cardiol. 2003;42(5):869-72.
- Francis GS. Determinants of prognosis in patients with heart failure. J Heart Lung Transplant. 1994;13(4):S113-6.
- Resende MV, Barretto AC, Medeiros C, Mady C, Artega E, Ianni BM, et al. A miocardiopatia periparto é doença benigna? Análise de possíveis fatores prognósticos. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 1992;2(1):76-80.
- Silva CP, Del Carlo CH, Oliveira Jr MT, Scipioni A, Strunz-Cassaró C, Ramirez AC. Por que os portadores de cardiomiopatia chagásica têm pior evolução que os não-chagásicos? Arq Bras Cardiol. 1991;91(6):389-94.
- Bellardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome. Circulation. 1999;99(9):1173-82. Comment in: ACP J Club. 1999;131(2):42.
- Ather S, Chan W, Chillar A, Pritchett Am, Ramasubbu K, Wehrens XH, et al. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a complex relationship. Am Heart J. 2011;161(3):567-73.
- Petersen JW, Felker M. Inotropes in the management of acute heart failure. Crit Care Med. 2008;36(Suppl S):S106-S11.
- Simões MV, Marques F, O'Connell JL. Diagnóstico, classificação e

- prognóstico da insuficiência cardíaca. In: Serrano Jr CV, Timerman A, Stefanini E. *Tratado de Cardiologia SOCESP*. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2009. p.1040-54.
20. Gheorghiadu M, Fillipatos GS, Felker GM. Diagnosis and management of acute heart failure syndromes. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. *Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012. p. 517-42.
 21. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7. Comment in: *N Engl J Med*. 2002;347(3):158-9; *ACP J Club*. 2003;138(1):23.; *Curr Cardiol Rep*. 2003; 5(3):214-5; *N Engl J Med*. 2002;347(24):1976-8; author reply 1976-8. Summary for patients in: *J Fam Pract*. 2002;51(10):816.
 22. Richards M, Troughton RW. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):351-4.
 23. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348(20):2007-18. Comment in: *N Engl J Med*. 2003;349(10):1002-4; author reply 1002-4.
 24. Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1570-95. Comment in: *Eur Heart J*. 2005;26(3):314; author reply 314-5.
 25. De Mello Franco FG, Santos AC, Rondon MU, Trombetta IC, Strunz C, Braga AM, et al. Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(8):851-5.
 26. Faggiano P, Opasich C, Tavazzi L, Faggiano P, Opasich C, Tavazzi L, Achilli F, Gentile A, De Biase L, De Maria R, Pozzi R, Tarantini L, Gonzini L, Maggioni AP; IN-CHF Investigators. Prescription patterns of diuretics in chronic heart failure: a contemporary background as a clue to their role in treatment. *J Card Fail*. 2003;9(3):210-8.
 27. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33. Comment in: *ACP J Club*. 1997;127(2):34; *N Engl J Med*. 1997;336(8):575-6; *N Engl J Med*. 1997; 337(2):129; author reply 130-1.
 28. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289(7):871-8. Comment in: *JAMA*. 2003;289(20):2643; author reply 2643-4; *ACP J Club*. 2003; 139(2):34; *J Fam Pract*. 2003;52(5):360-1; *JAMA*. 2003;289(20):2643; author reply 2643-4.
 29. Sheppard RJ, Levesque S, de Denu S, Ducharme A, Bourassa M, Tardif JC. The impact of serum digoxin concentration on amlodipine therapy in patients with CHF. The SOLVD trial revisited. *J Card Fail*. 2004;10(Suppl 4):S88-9.
 30. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjeksus J, Lechat P, Torp-Pedersen C, Priori SG, Alonso García MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernández Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Ardissino D, Avendano C, Blomström-Lundqvist C, Clément D, Drexler H, Ferrari R, Fox KA, Julian D, Kearney P, Klein W, Köber L, Mancina G, Nieminen M, Ruzillo W, Simoons M, Thygesen K, Tognoni G, Tritto I, Wallentin L; Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology; Comité de la ESC para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica. [Expert Consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(12):1213-32. Spanish.
 31. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-6. Comment in: *Curr Hypertens Rep*. 2004;6(1):47; *Lancet*. 2003;362(9386):754-5; *ACP J Club*. 2004;140(2):32-3; *Lancet*. 2003; 362(9396):1675-6; author reply 1678-9.
 32. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-7. Comment in: *Lancet*. 2000;356(9232):852; author reply 852-3; *Lancet*. 2000;356(9232):851-2; author reply 852-3; *ACP J Club*. 2000;133(3):87; *Lancet*. 2000;356(9232):851; author reply 852-3; *Lancet*. 2000;355(9215):1568-9.
 33. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-75. Comment in: *N Engl J Med*. 2002;346(15):1173-4. *Rev Cardiovasc Med*. 2002;3(3):162-3.
 34. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374(9704):1840-8. Erratum in: *Lancet*. 2009;374(9705):1888. Comment in: *Lancet*. 2009;374(9704):1808-9; *Lancet*. 2010;375(9720):1079; author reply 1079-80; *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(12):2117-9; *Lancet*. 2010 Mar 27; 375(9720):1079; author reply 1079-80. *Lancet*. 2010;375(9720):1079; author reply 1079-80; *Lancet*. 2010;375(9720):1079; author reply 1079-80; *Evid Based Med*. 2010;15(2):51-2.
 35. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55. Comment in: *N Engl J Med*. 1996;335(17):1318; author reply 1319-20; *ACP J Club*. 1996;125(3):60; *N Engl J Med*. 1996;335(17):1318-9; author reply 1319-20; *N Engl J Med*. 1996; 334(21):1396-7.
 36. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7. Comment in: *ACP J Club*. 2000;132(1):3; *Lancet*. 1999; 353(9169):1988-9; *Lancet*. 1999; 354(9188):1471-2.
 37. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13. Comment in: *Lancet*. 1999;353(9161):1360-1; *Lancet*. 1999; 353(9161):1361; *Lancet*. 1999;353(9157):1011-2; *ACP J Club*. 1999;131(1):5; *Lancet*. 1999;353(9157):1011-2; *Lancet*. 1999;353(9146):2-3.
 38. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsí P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Sur-

- vival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-8. Comment in: *N Engl J Med.* 2001;345(13):998; author reply 998-9; *N Engl J Med.* 2001 345(13):998-9; *N Engl J Med.* 2001;344(22):1711-2; *ACP J Club.* 2001;135(3):85.
39. Pereira-Barretto AC. Por que, como e quando usar betabloqueadores no tratamento da insuficiência cardíaca. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2004;14(1):134-46.
 40. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation.* 1996;94(11):2807-16. Comment in: *Circulation.* 1997;96(8):2743-4. Comment on: *Circulation.* 1996;94(11):2800-6; *Circulation.* 1996;94(11):2793-9.
 41. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215-25. Comment in: *Eur Heart J.* 2005;26(3):203-6.
 42. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. Comment in: *Nephrol Dial Transplant.* 2002 17(11):2035-6; *ACP J Club.* 2000;132(1):2; *N Engl J Med.* 1999;341(10):753-5; *N Engl J Med.* 2003; 349(1):88-9; author reply 88-9; *N Engl J Med.* 2004;351(6):526-8; *N Engl J Med.* 2000; 342(2):133; author reply 133-4; *N Engl J Med.* 2001;345(13):998; author reply 998-9; *N Engl J Med.* 2001;345(12):925-6; *N Engl J Med.* 2000;342(2):133; author reply 133-4.
 43. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21. Erratum in: *N Engl J Med.* 2003;348(22):2271. Comment in: *ACP J Club.* 2003;139(2):32; *N Engl J Med.* 2003; 349(1):88-9; author reply 88-9; *N Engl J Med.* 2003;348(14):1380-2; *J Fam Pract.* 2003; 52(8):598-9; *N Engl J Med.* 2003;348(14):1380-2.
 44. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. EMPHASIS-HF Study Group. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21. Comment in: *Kardiol Pol.* 2011; 69(6):631-2; *Praxis (Bern 1994).* 2011; 100(8):491-2; *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8(2):87-90; *Curr Cardiol Rep.* 2011;13(3):167-9; *N Engl J Med.* 2011;364(14):1371; author reply 1372; *Evid Based Med.* 2011;16(4):121-2; *N Engl J Med.* 2011;364(14):1370; author reply 1372; *N Engl J Med.* 2011;364(14):1370-1; author reply 1372; *N Engl J Med.* 2011;364(1):79-80; *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):1; *J Fam Pract.* 2011;60(8):482-4; *Rev Clin Esp.* 2011;211(5):259.
 45. Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator therapy of cardiac failure (second of two parts). *N Engl J Med.* 1977;297(5):254-8.
 46. Elkayam U, Bitar F. Effects of nitrates and hydralazine in heart failure: clinical evidence before the African American heart failure trial. *Am J Cardiol.* 2005;96(7B):37i-43i.
 47. Kelly RA, Smith TW. Nitric oxide and nitrovasodilators: similarities, differences, and interactions. *Am J Cardiol.* 1996;77(13):2C-7C.
 48. Gogia H, Mehra A, Parikh S, Raman M, Ajit-Uppal J, Jonhson JV, et al. Prevention of tolerance to hemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(7):1575-80.
 49. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):303-10. Comment in: *N Engl J Med.* 1991; 325(5):351-3.
 50. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049-57. Erratum in: *N Engl J Med.* 2005 ;352(12):1276. Comment in: *N Engl J Med.* 2005;352(10):1041-3; author reply 1041-3; *N Engl J Med.* 2004;351(20):2035-7; *N Engl J Med.* 2004;351(20):2112-4; *Curr Cardiol Rep.* 2005;7(3):193-4; discussion 194; *Curr Cardiol Rep.* 2005;7(3):155-6; discussion 156-8; *ACP J Club.* 2005;142(2):37; *N Engl J Med.* 2005;352(10):1041-3; author reply 1041-3.
 51. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Starling RC, Young JB, et al. Usefulness of isosorbide dinitrate and hydralazine as add-on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2009;103(8):1113-9.
 52. Carson P, Ziesche S, Johnson G, ohon JN; For the vasodilator heart Failure Trial Study Group. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. *J Card Fail.* 1999;5(3):178-87.
 53. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, Dietz R, Gavazzi A, Van Gilst WH, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J.* 2003;24(5):464-74.
 54. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich, PA, Loopatin M, Yancy CW; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2007;153(6):1021-8.
 55. Pereira-Barretto AC, Nobre MR, Lancarotte I, Scipioni AR, Ramires JA. Cardiologistas de um hospital escola adotam as diretrizes para o tratamento da insuficiência cardíaca? *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(1):23-9.
 56. Moreno I, Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC. Betabloqueadores no tratamento da insuficiência cardíaca— Mundo real. In: XI Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca; 2012; Anais. Gramado (RS): 31 maio – 2 junho.
 57. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation.* 2007;116(14):1549-54. Comment in: *Circulation.* 2007;116(14):1526-9.
 58. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87(Suppl VI):17-23.
 59. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Giubbini R, Manca C, Dei Cas L. Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term beta-blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. *Am Heart J.* 2003;145(2):292-9. Comment in: *Am Heart J.* 2003;145(2):200-2.

60. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9757):1988. Lajnscak, M [corrected to Lainscak, M]; Rabanedo, I Roldan [corrected to Rabadán, I Roldan]; Leva, M [corrected to Ieva, M]. Comment in: *Lancet*. 2010;376(9744):847-9; *Lancet*. 2010;376(9758):2069; author reply 2069-70; *Curr Heart Fail Rep*. 2011;8(1):1-3; *Kardiol Pol*. 2010;68(11):1299-302.
61. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borere J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I; SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: Is there an influence of beta-blocker dose? : finding from the SHIFT(Systolic Heart Failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1938-45. Comment in: *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1946-7.
62. Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A. Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. *Am J Med*. 2002;113(3):215-9.
63. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure. The STARS-BNP multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(16):1733-9. Comment in: *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2097-8; author reply 2098-9.

Influence of sibutramine on heart rate in obese patients: systematic review*

Influência da sibutramina na frequência cardíaca de pacientes obesos: revisão sistemática

Hernani Pinto Lemos Junior¹, André Luis Alves de Lemos¹, Álvaro Nagib Atallah^{1,2}

*Received from Postgraduate Program in Internal Medicine and Therapeutics and Evidence-Based Medicine, Federal University of São Paulo, Brazilian Cochrane Center, São Paulo, Brazil.

ABSTRACT

Cardiovascular alterations are part of the obesity-related metabolic syndrome. The objective of this study was to verify the effect of sibutramine on obese patients heart rate. Systematic review of randomized clinical trials performed in the Brazilian Cochrane center, in obese patients, on use of sibutramine or placebo. Outcome: change in heart rate. Electronic database searched: Cochrane library, Medline, LILACS, Pubmed. There were no language, date, or other restrictions. Two reviewers made data collection and extraction, who independently obtained full articles of all eligible papers. Four studies provided dichotomous data for a meta-analysis, the outcome of which was favorable to placebo: relative risk (RR) 3.73, confidence interval (CI) 2.07 to 6.73, risk difference (RD) of 0.13, number needed to harm (NNH) of 7. Ten studies presented continuous data for a meta-analysis, the result of which was favorable to placebo: mean difference (MD) of 7.24, CI of 6.22-8.26. The use of sibutramine in obese patients significantly affects the heart rate.

Keywords: Heart diseases, Heart rate; Obesity/drug therapy; Overweight; Appetite depressants/therapeutic use; Cyclobutanes/therapeutic use; Weight loss/drug effects; Diet, Reducing; Review.

RESUMO

Alterações cardiovasculares são parte da síndrome metabólica relacionada à obesidade. O objetivo deste estudo foi verificar a influência da sibutramina sobre a frequência cardíaca em pacientes obesos. Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados realizados no centro Cochrane do Brasil em pacientes obesos em uso de sibutramina ou placebo. Desfecho: alteração da frequência cardíaca. Banco de dados eletrônico pesquisados: Cochrane Library, Medline, LILACS, Pubmed. Não houve restrições quanto a idioma, data, ou outras restrições. Coleta de dados e extração foi realizada por dois revisores, que de forma independente obteve artigos na íntegra de todos os estudos elegíveis. Quatro estudos forneceram dados dicotômicos para uma meta-análise, cujo resultado foi favorável ao placebo: risco relativo (RR) 3,73, intervalo de confiança (IC) 2,07-6,73, diferença de risco (DR) de 0,13, número necessário para causar lesão (NNL) de 7. Dez estudos apresentaram dados contínuos para uma metanálise, cujo resultado foi favorável ao placebo: diferença média (DM) de 7,24, IC de 6,22-8,26. O uso da sibutramina em pacientes obesos afeta significativamente a frequência cardíaca.

Descritores: Cardiopatias; Frequência cardíaca; Obesidade/quimioterapia; Sobre peso; Depressores do apetite/uso terapêutico; Ciclobutanos/uso terapêutico; Perda de peso/efeito de drogas; Dieta redutora; Revisão.

INTRODUCTION

Prevalence of obesity and their comorbidities is growing in the world⁽¹⁾. Abdominal or visceral obesity has a relation to hypertension, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hyperinsulinemia. This results in the so-called “metabolic syndrome”, increasing risk of cardiovascular disease^(2,3). There are hypotheses for the pathophysiology of cardiovascular alterations in obese patients. One hypothesis is that insulin resistance leads to hyperinsulinemia which leads to high sympathetic activity^(4,5). Other hypothesis associates the cardiovascular alterations existing in obese patients with the mechanical compression of renal parenchyma by visceral fat. This leads to hyper activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), high sodium reabsorption, and a subsequent alteration in a sympathetic activity by a mechanism different from insulinaemia^(6,7).

The objective of this study was to verify the effect of sibutramine on the heart rate in the obese patient.

1. Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP, Brazil.

2. Associação Paulista de Medicina (APM), São Paulo, SP, Brazil.

Presented in July, 26, 2012

Accepted for publication in July, 12, 2013.

Sources of funding: None; Conflict of interest: None

Address for correspondence:

Hernani Pinto de Lemos Junior, M. D.
Rua Pedro de Toledo, 598 - Vila Mariana
04039-001 São Paulo, SP, Brasil.
Phone: (+55 11) 5575-2970
E-mail: hernani.lemos@unifesp.br

SIBUTRAMINE

Initially, the sibutramine was developed as an antidepressant medication. Subsequent studies showed a significant effect on weight loss, due their satietogenic and calorogenic effects^(8,9). The use of sibutramine leads to an increase in satiety scores and a lack of decline in 24-hour energy expenditure which induces weight loss^(8,10). Sibutramine blocks serotonin, dopamine, and nor adrenaline uptake and the presence of high adrenergic activity may interfere with the benefits resulting from weight loss and might increase pulse rate⁽¹¹⁾.

The increase in heart rate occurs through the reduction in diastolic period, where occurs blood flow to the coronary arteries. When there is a persistent increase in heart rate, there is a risk of decreased output in the coronary arteries. This can lead to angina attacks, myocardial infarction and even generate fatal arrhythmias.

For all these sympathomimetic effects, it is necessary to determine the effect of sibutramine on heart rate through a systematic review.

METHODS

A systematic review of randomized clinical trials performed in Brazilian Cochrane center in accordance with the Cochrane Handbook⁽¹²⁾. Participants: patients with overweight and obese; intervention: sibutramine or placebo, outcome: change in heart rate.

Search strategy in the following electronic databases:

Medline: "obesity" or "obesity/" or "obesity/TH" [Major Subject descriptor] and "sibutramin" or "sibutramina" or "sibutramine" or "sibutraminerandomized" or "sibutraminesibutramine" or "sibutramineweigh" [Words] and (multicenter study" or "randomized controlled trial") or "Humans" [Limits].

LILACS: "obesity" or "obesity/" or "obesity/TH" or "obesity, morbid" or "obesity, morbid/DT" or "obesity, morbid/TH" [Subject descriptor] and "sibutramina" or "sibutraminaconclusiones" or "sibutramine" [Words] and (multicenter study" or "randomized controlled trial) or "humans" [Limits]

Cochrane library: sibutramine:ti

Systematic review (0) / Protocol (1) Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL/CCTR) (0)

Pubmed: ("obese/24"[All Fields] OR "obese/25"[All Fields] OR "obese/overweight patients"[All Fields] OR "obese/overweight people"[All Fields] OR "obese/overweight subjects"[All Fields] OR "obese adolescents"[All Fields] OR "obese adult"[All Fields] OR "obese adult participants"[All Fields] OR "obese adult patients"[All Fields] OR "obese adult population"[All Fields]) AND ("sibutramin"[All Fields] OR "sibutramina"[All Fields] OR "sibutramine"[All Fields] OR "sibutramine/placebo"[All Fields] OR "sibutramine cardiovascular outcomes"[All Fields] OR "sibutramine cardiovascular outcomes trial"[All Fields] OR "sibutramine induced weight loss"[All Fields] OR "sibutramine trial"[All Fields] OR "sibutramine trials"[All Fields]) AND "randomized controlled trial"[Publication Type]

Selection and extraction of data: two reviewers independently screening the abstracts of all publications, obtained by the search strategy. For randomized controlled trials (RCTs) the full article

were obtained and inspected to determine its inclusion criteria. Analysis: dichotomous outcomes were analyzed by calculating relative risks (RR) for each trial with the uncertainty in each result being expressed using confidence intervals. When final results were significant, the NNT and NNH to create one outcome were calculated by combining the overall relative risk with an estimate of the prevalence of the event in the control group of the trials. The estimates of RR were based on the random effects model as it takes into account any between study differences (even if there is no statistically significant heterogeneity) and gives the same result as the fixed effects model when there is no between study variance. Continuous outcomes were analyzed according to their difference in mean treatment effects and its standard deviation. Statistical heterogeneity was assessed by observation of graphical presentation and evaluation of heterogeneity (Chi-square with N degrees of freedom, where N equals the number of studies that contributed data, minus one).

I2 - 0% to 40%: might not be important;

I2 - 30% to 60%: may represent moderate heterogeneity;

I2 - 50% to 90%: may represent substantial heterogeneity;

I2 - 75% to 100%: considerable heterogeneity.

Possible reasons for heterogeneity were pre-specified according with the studies found.

The extracted data of the included studies were put in statistics analyzes in RevMan⁽¹³⁾.

Assessment of risk of bias in included studies

The methodological quality of the included trials in accordance to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions¹². The following fields were: "Yes" (low risk of bias), 'Unclear' (uncertain risk of bias) or 'No' (high risk of bias). The studies included in this systematic review were selected with Yes and unclear. The studies with high risk of bias were excluded.

RESULTS

Four studies^(15-17,22) provided dichotomous data for a meta-analysis whose outcome was favorable to placebo (Table 2). Patients using sibutramine have a statistically significant increase in heart rate when compared to placebo. The statistics data are: relative risk (RR) 3.73, confidence interval (CI) 2.07 to 6.73, risk difference (RD) of 0.13, number needed to harm (NNH) of 7 (seven patients treated with placebo, it avoids one increased heart rate triggered by sibutramine).

From the analysis of table 2, withdrawn two studies^(15,22) with doses of sibutramine above 10 mg. Reworked the meta-analysis with two studies^{16,17} and the results remained favorable to the control group, RR 3.45, CI 1.78 to 6.71, DR of 0.13 and NNH of 7 (Table 3).

Ten studies^(8,9,14,18-21,23-25) presented continuous data for a meta-analysis whose outcome was favorable to placebo (Table 4). As in previous meta-analysis, but with more statistical power, the patients in sibutramine use have a statistically significant increase in heart rate when compared to placebo, mean difference (MD) of 7.24, IC de 6.22 to 8.26.

From the analysis of table 4, withdrawn six studies^(8,9,19,21,23,24) with doses of sibutramine over 10 mg. Redid the meta-analysis

Table 1 - Included studies.

Apfelbaum et al. ⁽¹⁴⁾	12 months, multicentre, randomized double-blind trial; participants: 141 patients with body mass index (BMI) >30 kg per square meter (kg/m ²); intervention: sibutramine 10 milligrams (mg) or placebo; low risk of bias.
Cuellar et al. ⁽¹⁵⁾	12 months, double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial; participants: 31 patients with BMI > 30/kg/m ² ; intervention: sibutramine 15 mg once daily or placebo; low risk of bias.
Daniels et al. ⁽¹⁶⁾	12 months, randomized, double-blind, placebo controlled trial, multicentre, 498 adolescents aged 12 to 16 years and BMI of 28.1 to 46.3 kg/m ² ; intervention: sibutramine 10 mg or placebo low risk of bias.
Fanghanel et al. ⁽¹⁷⁾	6 months, monocenter, double-blind, placebo-controlled study; participants: 109 patients with BMI > 30 kg/m ² ; intervention: sibutramine 10 mg daily or placebo; low risk of bias.
Faria et al. ⁽¹⁸⁾	6 months, randomized, double-blind study; participants: 86 patients with BMI 30 to 50 kg/m ² ; intervention: sibutramine 10 mg daily or placebo; uncertain risk of bias.
Fujioka et al. ⁽¹⁹⁾	6 months, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial; participants: type 2 diabetes with BMI > 27-40 kg/m ² ; intervention: sibutramine 20 mg or placebo; uncertain risk of bias.
Godoy-Matos et al. ⁽²⁰⁾	6 months, randomized, double-blind, placebo controlled monocenter trial; 50 adolescents aged 14 to 17 years and BMI 30-45 Kg/m ² , interventions: sibutramine 10 mg or placebo; uncertain risk of bias.
Hanotin et al. ⁽²¹⁾	3 month, multicentre, double-blind, and placebo-controlled study; participants: 236 patients with BMI 27 to 40 kg/m ² ; intervention: sibutramine 15mg or placebo; uncertain risk of bias.
Hansen et al. ⁽⁸⁾	2 months, randomized, placebo-controlled, double blind study; participants: 32 patients with BMI 33.9 ± 0.5 kg/m ² ; intervention: sibutramine 15 mg or placebo; uncertain risk of bias.
James et al. ⁽⁹⁾	18 months, double-blind, placebo-controlled; participants: 263 patients with BMI between 30 and 45 kg/m ² during 18 months; intervention: sibutramine 15 or 20 mg or placebo; low risk of bias.
McMahon et al. ⁽²²⁾	52 weeks, double-blind, placebo- controlled, multicentre trial; participants: 211 patients with BMI 27 to 40 kg/m ² ; intervention: sibutramine 20 mg or placebo; uncertain risk of bias.
Sramek et al. ⁽²³⁾	3 month, placebo controlled, double-blind, randomized multicentre trial; participants: 61 patients BMI 27 to 40 kg/m ² ; intervention: sibutramine 20 mg or placebo; uncertain risk of bias
Walsh et al. ⁽²⁴⁾	3 month, double-blind, placebo controlled, randomized trial; participants: 19 patients with BMI 30 to 44 kg/m ² ; intervention: sibutramine 15 mg or placebo; uncertain risk of bias.
Zannad et al. ⁽²⁵⁾	6 month, double-blind, placebo controlled, multicentre trial; participants: 184 patients with BMI 30 to 40 kg/m ² ; intervention: sibutramine 10 mg daily or placebo; uncertain risk of bias.

Table 2 – Change in heart rate (dichotomous data) – all dosages.

Study or Subgroup	Sibutramine		Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Cuellar	3	22	0	9	4.2%	3.04 [0.17, 53.61]		
Daniels	75	363	8	127	70.7%	3.28 [1.63, 6.61]		
Fanghanel	5	40	1	44	7.8%	5.50 [0.67, 45.09]		
McMahon 2000	23	142	2	69	17.3%	5.59 [1.36, 23.03]		
Total (95% CI)		567		249	100.0%	3.73 [2.07, 6.73]		
Total events	106		11					
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.59, df = 3 (P = 0.90); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 4.39 (P < 0.0001)								

Table 3 – Change in heart rate (dichotomous data) – sibutramine dosage: 10 mg daily.

Study or Subgroup	Sibutramine		Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Cuellar ♦	3	22	0	9	0.0%	3.04 [0.17, 53.61]		
Daniels	75	363	8	127	90.0%	3.28 [1.63, 6.61]		
Fanghanel	5	40	1	44	10.0%	5.50 [0.67, 45.09]		
McMahon 2000 ♦	23	142	2	69	0.0%	5.59 [1.36, 23.03]		
Total (95% CI)		403		171	100.0%	3.45 [1.78, 6.71]		
Total events	80		9					
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.21, df = 1 (P = 0.85); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 3.66 (P = 0.0003)								

Table 4 – Comparison: sibutramine versus placebo - Outcome: change in heart rate (continuous data).

Study or Subgroup	Sibutramine			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Apfelbaum	8	11	73	1	9	68	8.4%	7.00 [3.69, 10.31]	
Faria	82	7.9	43	75.68	8.8	43	7.4%	6.32 [2.79, 9.85]	
Fujioka	6.9	9.9	60	-0.1	7.2	61	9.5%	7.00 [3.91, 10.09]	
Godoy-Matos	-1.2	10.5	28	-4.3	12.7	22	2.3%	3.10 [-3.48, 9.68]	
Hanotin	4	10	62	-1.6	8.9	59	8.1%	5.60 [2.23, 8.97]	
Hansen	7.1	2.1	14	-1.7	1.2	18	35.8%	8.80 [7.57, 10.03]	
James	4.1	11.9	206	-1.9	9.1	57	10.8%	6.00 [3.13, 8.87]	
Srameek	5.6	8.25	29	-2.2	6.43	32	6.7%	7.80 [4.06, 11.54]	
Walsh	3.1	8.6	10	-5.4	7.2	9	2.0%	8.50 [1.39, 15.61]	
Zannad	5.7	9.6	64	0.1	8.4	60	9.0%	5.60 [2.43, 8.77]	
Total (95% CI)			589			429	100.0%	7.24 [6.22, 8.26]	

Heterogeneity: Tau² = 0.36; Chi² = 10.35, df = 9 (P = 0.32); I² = 13%
 Test for overall effect: Z = 13.97 (P < 0.00001)

-100 -50 0 50 100
 Favours sibutramine Favours placebo

Table 5 – Comparison: sibutramine versus placebo - outcome: change in heart rate (continuous data) sibutramine dosage: 10 mg daily.

Study or Subgroup	Sibutramine			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Apfelbaum	8	11	73	1	9	68	31.1%	7.00 [3.69, 10.31]	
Faria	82	7.9	43	75.68	8.8	43	27.2%	6.32 [2.79, 9.85]	
Fujioka	6.9	9.9	60	-0.1	7.2	61	0.0%	7.00 [3.91, 10.09]	
Godoy-Matos	-1.2	10.5	28	-4.3	12.7	22	7.8%	3.10 [-3.48, 9.68]	
Hanotin	4	10	62	-1.6	8.9	59	0.0%	5.60 [2.23, 8.97]	
Hansen	7.1	2.1	14	-1.7	1.2	18	0.0%	8.80 [7.57, 10.03]	
James	4.1	11.9	206	-1.9	9.1	57	0.0%	6.00 [3.13, 8.87]	
Srameek	5.6	8.25	29	-2.2	6.43	32	0.0%	7.80 [4.06, 11.54]	
Walsh	3.1	8.6	10	-5.4	7.2	9	0.0%	8.50 [1.39, 15.61]	
Zannad	5.7	9.6	64	0.1	8.4	60	33.8%	5.60 [2.43, 8.77]	
Total (95% CI)			208			193	100.0%	6.03 [4.19, 7.88]	

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.19, df = 3 (P = 0.76); I² = 0%
 Test for overall effect: Z = 8.41 (P < 0.00001)

-100 -50 0 50 100
 Favours sibutramine Favours placebo

with four studies^(14,18,20,25) and the results remained favorable to the control group, MD of 6.03, CI 4.19 to 7.88 (Table 5). Among the ten studies of this meta-analysis, the follow-up times were different, and this fact could affect the result. First, was removed the studies with less than six months of follow-up^(8,21-24), and after removing studies with more than six months of follow up^(9,14-16). The results do not change and remained favorable to control group: MD 6.22, CI 4.83 to 7.61, and MD 7.26, CI 6.01 to 8.51, respectively. The BMI was evaluated in order to look for other variables that could affect the results. It was removed all studies that accepted the BMI above 40 kg/m². Regarding the meta-analysis with dichotomous data (Table 2) remove one study⁽¹⁶⁾, and in meta-analysis of continuous data (Table 4) remove four studies^(9,19,20,24). The results remained faithful to the placebo group: RR 5.10, CI 1.72 to 15.12, and MD 7.49, CI 6.26 to 8.73, respectively.

DISCUSSION

The results reported here clearly are favorable to a significant sympathomimetic activity of sibutramine in the treatment of obesity. No study included in this systematic review focused on

the primary outcome as changes in heart rate. These data were extracted from the studies as “changes in vital signs” or “adverse effects”. The main purpose of clinical trials is to demonstrate that the drug makes losing more weight when compared to placebo, independently of diet and physical activity. This systematic review sought to objectify the outcome “change in heart rate” as one risk factor for heart disease, especially those asymptomatic, subclinical coronary artery disease or arrhythmias. A systematic review with four studies, published in 2008⁽²⁶⁾, and other systematic review of the Cochrane library (five studies)⁽²⁷⁾ showed results consistent with ours. Both, although without meta-analysis in this outcome, report that the use of sibutramine leads to a significant increase in heart rate. In one study included in this systematic review⁽²³⁾ the participants are hypertensive patients controlled with B-blockers and in other¹⁹ the use of B-blocker is an exclusion criterion. At first study, there was no statistical significance for any group, and in the second study, it was favorable to control group. This detail draws a possibility that adrenergic blockade can reduce or nullify the harmful effects of sibutramine on heart rate and perhaps also in triggering arrhythmias.

Implications for practice

In February 2011, the Regional Pharmacy Council (RFC) of the state of São Paulo, has issued a technical opinion⁽²⁸⁾ on the use of appetite suppressants and included among them sibutramine. As a defense to use this drug, cited the results of a systematic review by us⁽²⁹⁾, not impact on the blood pressure of obese patients using sibutramine. We ratified this conclusion, but we regret not having published the results presented at the time now about the influence of sibutramine on heart rate. We know that the increase in heart rate occurs through the reduction in diastolic period, where occurs blood flow to the coronary arteries. We also know that some cardiac arrhythmias may be triggered by a persistent increase in heart rate. Given this, we must be vigilant in prescribing sibutramine because of its sympathomimetic property which does not affect blood pressure significantly, but increases the heart rate in statistically significant way. The prescription of sibutramine should not be performed in patients with coronary artery disease and arrhythmias.

Implications for research

The large number of existing studies with sibutramine is unnecessary further studies with this drug.

CONCLUSION

Data from studies in this systematic review showed results statistically significant in favor to the placebo group. Sibutramine when compared to placebo significantly alter heart rate.

REFERENCES

- Hodge AM, Zimmet PZ. The epidemiology of obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1994;8(3):577-99.
- Kissebach AH, Vydellingum N, Murray RW, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(2):254-60.
- Larsson B, Svarsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjourntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13-year follow-up participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;288(6428):1401-4.
- Berne C. Insulin resistance in hypertension: a relationship with consequences? *J Intern Med Suppl.* 1991;735:65-73.
- Moan A, Nordby G, Rostrup M, Eide I, Kjeldsen SE. Insulin sensitivity, sympathetic activity, and cardiovascular reactivity in young men. *Am J Hypertens.* 1995;8(3):268-73.
- Hall JE, Louis K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension.* 1994;23(3):381-94.
- Hall JE, Zappe D, Kassab S. Mechanisms of induced hypertension. *News Physiol Science.* 1996;11:255-61.
- Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, MacDonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(10):1016-24.
- James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kipelman P, Rossner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance.* *Lancet.* 2000;356(9248):2119-25. Comment in: *Lancet.* 2001;357(9264):1287; author reply 1288. *Lancet.* 2001;357(9264):1287-8.
- Seagle HM, Bessesem DH, Hill JO. Effects of sibutramine on resting metabolic rate and weight loss in overweight women. *Obes Res.* 1998;6(2):115-21.
- Gundlach C, Martin KF, Heal DJ, Auerbach SB. In vivo criteria to differentiate monoamine reuptake inhibitors from releasing agents: sibutramine is a reuptake inhibitor. *J Pharmacol. Exp Ther.* 1997;283(2):581-91.
- Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. [cited 2012 Dec 21]. Available from: www.cochrane-handbook.org
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2011.
- Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med.* 1999;106(2):179-84.
- Cuellar GE, Ruiz AM, Monsalve MC, Berber A. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg: a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a Hispanic population. *Obes Res.* 2000;8(1):71-82.
- Daniels SR, Long B, Crow S, Styne D, Sothorn M, Vargas-Rodriguez I, Harris L, Walch J, Jasinsky O, Cwik K, Hewkin A, Blakesley V; Sibutramine Adolescent Study Group. Cardiovascular effects of sibutramine in the treatment of obese adolescents: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics.* 2007;120(1):e147-57. Comment in: *Pediatrics.* 2007;120(4):930-1; author reply 931-2.
- Fanghanel G, Cortinas L, Sánchez-Reyes L, Berber A. A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(2):144-50.
- Faria AN, Ribeiro Filho FF, Lerario DD, Kohlmann N, Ferreira SR, et al. Effects of sibutramine on the treatment of obesity in patients with arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(2):172-80.
- Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Rashin P, Lebovitz HE, Weinstein SP; Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2000;2(3):175-87.
- Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, Oliveira J, Guedes EP, Mattos L, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1460-5.
- Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(1):32-8.
- McMahon FG, Fujioka K, Singh B, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med.* 2000;160(14):2185-91.
- Sramek JJ, Leibowitz MT, Weinstein SP, Rowe ED, Mendel CM, Levy B, et al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *J Hum Hypertens.* 2002;16(1):13-9.
- Walsh KM, Leen E, Lean ME. The effect of sibutramine on rest-

- ing energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(10):1009-15.
25. Zannad F, Gille B, Grentzinger A, Bruntz JF, Hammadi M, Boivin JM, et al. Effects of sibutramine on ventricular dimensions and heart valves in obese patients during weight reduction. *Am Heart J*. 2002;144(3):508-15.
26. Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzner TW, et al. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):571-80.
27. Padwal RS, Rucker D, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 [cited 2013 Jul 27];7. Available from: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=sibutramine&lang=pt>
28. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Parecer Técnico sobre o uso de anorexígenos [Internet]. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo; 2011. [cited 2012 Mar 19]. Available from: http://www.crfsp.org.br/images/arquivos/parecer_tecnico_anorexigenos.pdf
29. sw Lemos HP Jr, Atallah AN, de Lemos AL. Can sibutramine alter systemic blood pressure in obese patients? Systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(6):342-6.

Parasitoses oportunistas em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana*

Opportunistic parasitosis in patients with the virus of the human immunodeficiency

Jorge Wilson Andrade Brum¹, Abiqueila da Silva Conceição¹, Flayda Vaz da Cunha Gonçalves¹, Leandro Henrique Silva Maximiano¹, Luana Beatriz Mendes Pereira Velozo Diniz¹, Mariana Nunes Pereira¹, Eduardo Sérgio da Silva^{1,2}

*Recebido da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ). Campus Centro-Oeste Dona Lindu. Divinópolis, MG, Brasil.

RESUMO

As parasitoses representam um dos maiores problemas de saúde pública do Brasil. Mesmo com todo desenvolvimento tanto na área farmacológica quanto nas medidas de saneamento básico e educação sanitária, as doenças causadas por esses endoparasitas são uma das mais frequentes em todo o território nacional. Para os pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), o risco de infecção parasitária é consideravelmente mais elevado, visto que tais indivíduos apresentam diminuição significativa na contagem de células T-CD4+. Essa imunodepressão proporciona não só maior suscetibilidade à contaminação por agentes oportunistas, mas também sintomatologia mais grave. Sendo assim, a infecção parasitária contribui para o declínio abrupto da condição clínica do paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). O objetivo desse estudo foi enfatizar a necessidade de se combater a proliferação das parasitoses oportunistas, principalmente nos pacientes portadores do HIV. Realizou-se levantamento bibliográfico em livros didáticos e em base de dados Medline, Scielo e LILACS. Cinquenta e oito publicações foram selecionadas com o intuito de elucidar a fisiopatologia das principais e mais comuns parasitoses intestinais em associação com o vírus HIV-1 ou HIV-2. O tratamento das doenças parasitárias e o acompanhamento do estadiamento clínico e imunológico buscam proporcionar ao paciente melhor qualidade de vida e, sobretudo, evitar possíveis intercorrências médicas, as quais podem resultar na elevação das taxas de morbimortalidade. O sucesso dessa conduta pode ser alcançado caso ocorra o diagnóstico precoce das infecções parasitárias. Para isso, é indispensável que o paciente realize não só exames parasitológicos regulares, mas que também receba a terapia farmacológica correta

e o acompanhamento frequente da sua evolução clínica e imunológica. As diretrizes e recomendações do Ministério da Saúde enfatizam a necessidade de se diagnosticar e tratar todos os indivíduos com SIDA infectados por agentes parasitários oportunistas.

Descritores: Síndrome da imunodeficiência adquirida; Ascaridíase; Esquistossomose; Giardíase; Infecções oportunistas relacionadas com a AIDS; Toxoplasmose.

ABSTRACT

Parasitosis represent one of the greatest Brazilian public health problems. Even with all the development in pharmacology, basic sanitation and sanitary education areas, the diseases caused by these endoparasites constitute the most frequent diseases in the entire national territory. For the patients who are carriers of the human immunodeficiency virus (HIV), the risk of parasitic infection is considerably more elevated, since such subjects show significant fall in CD4+ T cells count. This immunodepression not only causes higher susceptibility to contamination by opportunistic agents, but also more severe symptomatology. Thus, parasitic infection contributes for the abrupt decline of the clinical condition of the patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The purpose of the present study was to emphasize the need to fight against the proliferation of opportunistic parasitosis, especially in HIV-infected patients. A bibliographic survey was conducted in didactic books and in the databases Medline, Scielo and LILACS. Fifty-eight publications were selected with the purpose to clarify the pathophysiology of the most common and most important intestinal parasitosis in association with the HIV-1 or HIV-2 virus. The treatment of parasitic diseases and the follow-up of clinical and immunological staging aim at providing the patient with a better quality of life and, above all, avoiding possible medical intercurrents, which can result in the elevation of the morbid-mortality rates. The success of this intervention can be reached if the early diagnosis of parasitic infection occurs. Therefore, it is essential that the patient not only undergoes regular parasitic examinations, but also receives correct drug therapy and frequent follow-up of his/her clinic and immunological evolution. The guidelines and recommendations of the Health Ministry emphasize the necessity to diagnose and treat all the individuals with acquired immunodeficiency syndrome infected with opportunistic parasitic agents.

Keywords: Acquired immunodeficiency syndrome; Ascaridiasis; Schistosomiasis; Giardiasis; AIDS-related opportunistic infections; Toxoplasmosis.

1. Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ), Divinópolis, MG, Brasil.
2. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Apresentado em 04 de junho de 2012.

Aceito para publicação em 15 de fevereiro de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Eduardo Sérgio da Silva
Av. Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour
35501-296 Divinópolis, MG, Brasil.
Fone: (37) 3221-1164
Email: eduardosergiosilva@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

A ausência de dados precisos sobre a prevalência e a incidência das doenças parasitárias dificulta a execução e o acompanhamento dos programas de saúde destinados a combater essas infecções^(1,2). Estima-se que mais de 4 bilhões de pessoas em todo o mundo apresentam o risco de se infectar por parasitas intestinais⁽¹⁾.

No Brasil, as parasitoses intestinais, helmintíases e protozooses encontram-se no escopo dos problemas de saúde pública. Tal condição é agravada pela recorrente ausência de infraestrutura, condições sanitárias não adequadas e falta de informação⁽²⁾. A subnotificação e a consequente subestimativa dessas doenças, explica em parte, os modestos programas de saúde e as escassas campanhas socioeducativas⁽¹⁻³⁾.

As infecções parasitárias podem apresentar sintomatologia mais intensa e complicações do quadro clínico nos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)^(4,5). Entende-se que a contaminação pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), além de tornar o indivíduo imunodeprimido e suscetível a agentes oportunistas, altera tanto o curso clínico da infecção, quanto à dinâmica populacional do parasita. Sendo assim, pode ocorrer o surgimento de novas cepas mais resistentes à ação farmacológica, as quais têm a capacidade de causar intercorrências clínicas de maior gravidade⁽⁶⁾.

O presente estudo selecionou 58 publicações que buscaram elucidar a fisiopatologia das principais e mais comuns parasitoses oportunistas em associação com o HIV-1 ou HIV-2. Realizou-se levantamento bibliográfico em livros didáticos e em base de dados Medline, Scielo e LILACS, utilizando as seguintes palavras-chaves: “Ascaríase”, “Esquistossomose”, “Estadiamento clínico e imunológico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)”, “Giardíase”, “Parasitos intestinais”, “Parasitoses”, “Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - SIDA” e “Toxoplasmose” em estudos publicados, preferencialmente, nos últimos 10 anos.

Os títulos que indicaram ser compatíveis com o objetivo do estudo tiveram seus resumos lidos na íntegra. Posteriormente, foram selecionados os textos que abordaram o conceito, fisiopatologia e sintomatologia da SIDA e das principais parasitoses intestinais, com interação ou não dessas infecções.

SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

A SIDA é uma doença pandêmica grave causada pelo vírus tipo 1 (HIV-1) ou tipo 2 (HIV-2). Essa infecção resulta em disfunção acentuada do sistema imunológico^(7,8). Estima-se que sua origem remonta ao início do século XX, quando Chimpanzés da América Central transmitiram o retrovírus aos seres humanos⁽⁹⁾. No Brasil, o primeiro caso de SIDA foi registrado na cidade de São Paulo, no ano de 1980⁽¹⁰⁾.

Ao longo dos anos, o perfil da população que adquire a SIDA sofreu mudanças consideráveis. Entre estas mudanças está a alteração do perfil sociodemográfico dos portadores do HIV. A doença que inicialmente acometia as camadas socioeconômicas mais elevadas, agora também passa a acometer a população de menor poder aquisitivo, sendo que hoje este é o grupo que comporta maior número de casos. A esta evolução do perfil social é dado o

nome de “pauperização” da SIDA⁽¹¹⁾.

De início, a SIDA era encontrada apenas nos grandes centros urbanos, porém atualmente há uma disseminação dessa doença para o meio rural. Além disso, o número de casos também vem aumentando nas regiões Norte e Centro-Oeste do Brasil (Figura 1), o que vai de encontro às incidências apresentadas nas regiões Sudeste e Sul. Com essa mudança geográfica, percebe-se um processo de “interiorização” da SIDA no Brasil⁽¹²⁾.

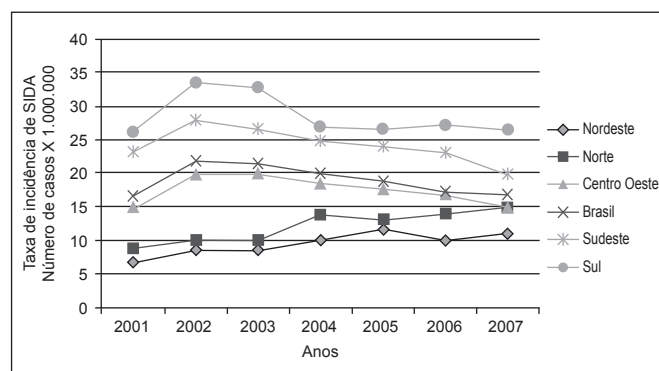


Figura 1 – Taxa de incidência da síndrome da imunodeficiência adquirida no Brasil e nas regiões brasileiras no período de 2001 a 2007.

Fonte: Ministério da Saúde/SPS/Coordenação Nacional de DST/AIDS

Nos primeiros anos da epidemia, acreditava-se na existência de grupos de risco para o HIV, constituídos por indivíduos predominantemente do gênero masculino, principalmente hemofílicos, homossexuais, bissexuais e usuários de drogas. Contudo, o que se tem percebido é que o número de pacientes soropositivos que se enquadrava nesta categoria diminuiu consideravelmente e, em contrapartida, o número de casos de heterossexuais infectados pelo vírus da SIDA vem apresentando aumento exponencial. Com isso, a população feminina, sexualmente ativa, também vem apresentando altas taxas de incidência de HIV, visto que se contaminam predominantemente pela via heterossexual. Esse fenômeno da elevação da quantidade de mulheres com a doença é o que se convencionou chamar de “Feminização” da SIDA^(12,13). Outra mudança percebida na população acometida pelo vírus da SIDA está relacionada com a terceira idade. A SIDA, inicialmente, foi considerada uma doença não relacionada aos idosos, principalmente por serem considerados sexualmente inativos. No entanto, houve mudanças no padrão sexual dos idosos, em decorrência do aumento da expectativa de vida, dos avanços da ciência e tecnologia, além dos fármacos para o tratamento da disfunção sexual estarem disponíveis no mercado a partir da década de 1990. Assim, observou-se aumento nas taxas de incidência do HIV nessa população⁽¹⁴⁾.

É fundamental reconhecer estas mudanças que ocorreram na história natural da SIDA, pois assim é possível expandir as intervenções primárias aos grupos sociais que antes praticamente não eram acometidos pelo HIV⁽¹⁵⁾.

Estudos indicam que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento dos primeiros sintomas é de 10 anos⁷. Até junho de 2010, o país apresentava 592.914 casos registrados a partir de 1980⁽¹⁶⁾. Em relação à morfologia externa, o HIV é composto por proteínas estruturais e funcionais, além de uma bicamada lipídica, a qual

juntamente com uma proteína denominada “env”, constituem o envelope viral. Essa macromolécula é formada pelas glicoproteínas gp41, gp120 e transmembrana. Internamente, encontra-se o material genético constituído de ácido ribonucléico (RNA) que é envolvido por duas camadas proteicas. Abaixo do envelope viral tem-se a primeira composta pela proteína viral p17. Posteriormente, está o capsídeo formado pela p24. Por fim, próximo ao RNA, observa-se a presença das proteínas: p7 (nucleocapsídeo) e três enzimas essenciais, p51 (transcriptase reversa), p11 (protease) e p31 (integrase)^(13,17). O HIV apresenta alta afinidade pelas células que possuem a molécula CD4⁺ em sua superfície. Essas unidades são preferencialmente os linfócitos T-CD4⁺ (também chamados T4 ou auxiliares) e macrófagos. Diante disso, a molécula CD4⁺ atua como mediador da invasão celular, já que age como receptor para o vírus^(18,19).

A primeira etapa para a infecção viral resulta da interação entre a glicoproteína g120 com moléculas CD4⁺ das células do hospedeiro. Essa ligação causa alterações conformacionais não só g120, a qual é responsável pela ativação de coreceptores CCR5 ou CXCR4, mas também ativam a g41. Todas essas alterações promovem mudanças estruturais na membrana celular, as quais permitem a fusão e, conseqüentemente, a entrada do vírus na célula^(18,19). Para a sua replicação, é indispensável a presença da enzima transcriptase reversa, visto que essa proteína atua na transcrição do RNA em uma molécula de DNA de fita dupla^(13,18,19). Posteriormente, o DNA viral é transportado para o núcleo da célula. Antes de ser integrado a esse núcleo, com auxílio da enzima integrase, o material genético viral sofre uma série de clivagens específicas^(13,19). Com isso, a célula hospedeira é ativada e promove a transcrição do DNA em RNA mensageiro, ou seja, o processo de tradução posteriormente formará as proteínas virais. Essas macromoléculas são clivadas pela enzima protease do HIV e agrupam-se, juntamente com o RNA, na superfície celular até serem liberadas com o intuito de infectarem outras células^(13,17-19). Para se compreender a relevância desta infecção, é necessário conhecer os mecanismos de defesa dos linfócitos T-CD4⁺. Esse grupo divide-se em células TH1 e TH2. O primeiro atua na imunidade celular, já o segundo ativa e coordena a função dos linfócitos citotóxicos (T-CD8⁺) e os linfócitos B⁽¹⁹⁾.

Portanto, ao final, o indivíduo infectado apresenta declínio do mecanismo de defesa imunológico, uma vez que as células infectadas deixam de ativar células T-CD8⁺ e células B. Além disso, a expansão clonal virótica resulta na morte das células hospedeiras, logo destroem as células CD4⁺⁽¹³⁻¹⁹⁾.

A evolução clínica da SIDA (Figura 2)⁽²⁰⁾, pode ser dividida em três fases: a primeira, denominada infecção aguda, pode aparecer em semanas após o contágio. Seu quadro clínico pode cursar com sintomas semelhantes aos de outras doenças como a gripe e a mononucleose. Na maioria dos casos, o quadro clínico é autolimitado e a SIDA não é diagnosticada, visto que os sintomas são comuns e parecidos com outras doenças virais. Logo após, ocorre a fase de infecção assintomática, a qual pode se prolongar por anos. Por fim, tem-se a doença sintomática caracterizada por uma série de sinais e sintomas devido ao declínio do sistema imunológico. Os principais são perda de peso significativa (acima de 10% no período de seis meses), diarreia, febre alta por um ou dois dias, anorexia, astenia, depressão e linfadenomegalia transitória. É co-

mo também que os pacientes apresentem exantema com duração de poucos dias, sobretudo na face, pescoço, tórax e disfunções neurológicas como cefaleia e dores nos olhos. Depois, surgem as infecções oportunistas que podem ser ativadas ou reativadas^(7,8).

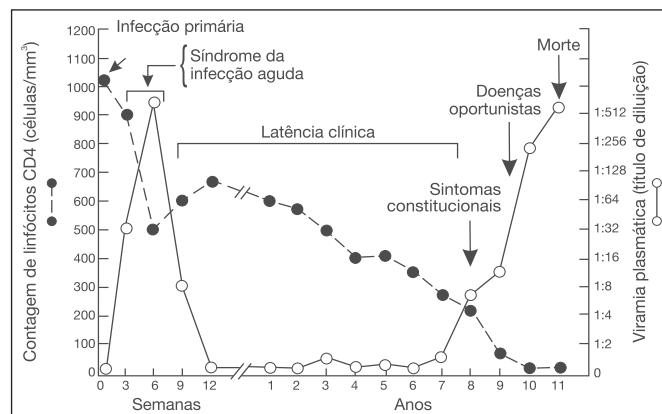


Figura 2 – Evolução clínica e imunológica da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana⁽¹⁹⁾.

A figura 1 revela que a taxa de incidência de SIDA no Brasil e mais especificamente nas cinco regiões que compõe o território nacional não revela elevação significativa. Além disso, algumas áreas como o Sudeste do país revelam diminuição no número de novos casos/ano de contaminação pelo HIV. Contudo, apesar dessa projeção animadora, percebe-se que outras localidades apresentam taxas de incidência de SIDA em crescimento como é o caso da macrorregião Oeste de Minas Gerais (Figura 3). Hoje aproximadamente 600 mil brasileiros estão contaminados e a grande maioria necessita de apoio do governo federal para tratamento e acompanhamento médico^(16,21,22).

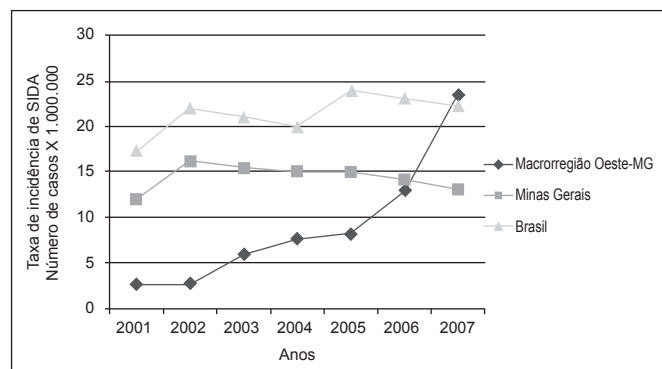


Figura 3 – Taxa de incidência da síndrome de imunodeficiência adquirida no Brasil, em Minas Gerais e na Macrorregião de MG no período de 2001 a 2007.

Fonte: Ministério da Saúde/SPS/Coordenação Nacional de DST/AIDS

PARASITOSSES OPORTUNISTAS

As doenças causadas por parasitos estão presentes em todo o mundo. No Brasil, a contaminação por parasitos intestinais é favorecida pelas condições climáticas, aspectos socioeconômicos e culturais^(23,24).

Apesar de grande parte dos indivíduos contaminados serem assintomáticos, é fundamental um rigoroso controle clínico e epi-

demiológico desses hospedeiros, porque além de constituintes do ciclo de reprodução desses parasitos, os parasitados podem contribuir para a proliferação dos focos de transmissão^(24,25).

Nos pacientes sintomáticos a associação com o parasito tende ao equilíbrio. Sendo assim, ocorre uma espoliação constante, contudo é incapaz de lesar gravemente e, o mais importante, raramente causa a morte do indivíduo^(8,25). Os principais sintomas são: quadros de diarreia associados com má absorção, desnutrição, anemia, obstrução intestinal e colite^(23,25).

Entretanto, o mesmo raciocínio não pode ser desenvolvido para o paciente portador do HIV. O declínio da contagem de células T-CD4+ acarreta intercorrências clínicas de maior intensidade que podem resultar não só no declínio abrupto da qualidade de vida, mas, se não tratadas adequadamente, no óbito ainda mais precoce⁽²⁶⁾. Além disso, à medida que a doença avança e a contagem de células T-CD4+ diminui esse paciente torna-se mais susceptível a adquirir parasitoses intestinais⁽²⁷⁻²⁹⁾ e a apresentar reativação de infecções antigas como a toxoplasmose⁽⁷⁾. O imunocomprometimento também favorece as infecções por múltiplos parasitos, o que reduz a qualidade de vida deste paciente⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Em pessoas HIV positivas a prevalência das parasitoses intestinais é maior quando são comparados com indivíduos HIV negativos⁽²⁹⁾. É importante também ressaltar que as parasitoses intestinais que atingem pacientes HIV positivos variam de acordo com a região geográfica e com o nível endêmico de cada local^(26,31).

A diarreia causada pelas parasitoses é muito proeminente entre pessoas com HIV positivas^(26,31). Além disso, baixas taxas de T-CD4+ estão associadas a maior frequência de diarreia entre os pacientes HIV e parasitoses intestinais⁽²⁹⁾. Foram observadas algumas interações entre os helmintos e o HIV. Constatou-se que pessoas infectadas por helmintos têm sua resposta imune ativada cronicamente, o que causa uma desregulação imunológica e, até mesmo, uma ausência de resposta imune. Assim, indivíduos parasitados por helmintos tornam-se mais suscetíveis a se infectar pelo HIV e, uma vez infectados, a progressão da infecção viral ocorre mais rapidamente⁽³²⁾. Foi constatado também que pessoas já infectadas pelo HIV, quando parasitadas por helmintos, podem apresentar maiores taxas de replicação do vírus. Essa associação foi observada entre o HIV e as filarias⁽³³⁾.

O tratamento das doenças oportunistas consiste em curar apenas a doença presente no momento, não impedindo assim a reinfeção⁽²⁷⁾. Portanto, o acompanhamento médico dos pacientes com HIV é essencial para diagnosticar e tratar rapidamente essas infecções. Dessa forma, a contagem de células T-CD4+ e o exame parasitológico de fezes devem ser realizados regularmente⁽²⁷⁾. Com relação à toxoplasmose, a sorologia para toxoplasma deve ser solicitada como parte da avaliação inicial do paciente e se a sorologia for negativa, deverá ser repetida anualmente⁽⁷⁾. Caso a sorologia para toxoplasma seja positiva, recomenda-se o acompanhamento médico do paciente e eventual realização de quimioprofilaxia se a sua dosagem de células T-CD4+ estiver baixa (menor que 200 células/mm³)⁽⁷⁾. Essas ações permitem que o diagnóstico e o tratamento das doenças oportunistas ocorram precocemente, reduzindo a morbidade e a mortalidade desses pacientes e aumentando a sua expectativa de vida⁽²⁷⁾.

As doenças parasitárias oportunistas abordadas a seguir foram escolhidas após repasse de informações do Serviço de Assistência Es-

pecializada (SAE) localizado em Divinópolis, Minas Gerais. Com base na análise dos prontuários dos indivíduos cadastrados nos anos de 2008 e 2009, as enteroparasitoses mais encontradas foram: ascaridíase (42,2%) e giardíase (34,12%). Além dessas, serão citadas a esquistossomose, já que a macrorregião Oeste de Minas Gerais é endêmica para tal doença, e a toxoplasmose, uma vez que apresenta repercussões mais intensas nos pacientes com SIDA⁽⁷⁾.

ASCARIDÍASE

Normalmente encontrada no intestino delgado, mais precisamente no jejuno e no íleo, o helminto *Ascaris lumbricoides* é o agente responsável pela ascaridíase. O *Ascaris lumbricoides* é o parasito mais comum no Brasil⁽³⁴⁾ e no mundo, afetando 30% da população mundial⁽³⁵⁾. A contaminação ocorre por meio da ingestão de água ou alimentos contaminados com ovos larvados⁽²⁵⁾, também por meio das mãos e objetos contaminados que são levados à boca e pela inalação e deglutição de ar em lugares de clima quente e seco⁽³⁵⁾. A infecção ocorre devido a falta de saneamento básico e más práticas de higiene pessoal⁽³⁶⁾.

Os ovos larvados após serem digeridos, por ação do suco digestivo, eclodem no intestino liberando larvas que penetram a mucosa, atingindo assim a circulação. Pela circulação, as larvas migram até o fígado, coração e pulmões. Depois ascedem pela árvore brônquica quando podem ser expectoradas ou digeridas. Se forem digeridas alcançam novamente o intestino delgado, onde adquirem maturidade sexual⁽³⁶⁾.

O quadro clínico da ascaridíase depende da carga parasitária e da localização dos vermes⁽³⁴⁾. Poucos parasitos podem produzir quadros assintomáticos, entretanto, grandes infestações produzem quadros sintomáticos⁽³⁴⁾. Os sintomas típicos são desconforto abdominal⁽²⁵⁾ caracterizado por cólicas e distensão, náuseas, vômitos⁽³⁴⁾, diarreia, má absorção, desnutrição⁽²⁵⁾ e anorexia⁽³⁶⁾. Uma quantidade grande de vermes aumenta o risco de complicações como a obstrução intestinal⁽³⁶⁾ causada por novelos de vermes adultos⁽³⁴⁾ que pode evoluir para vôlvo ou perfuração intestinal. Nesses casos há forte dor abdominal, vômitos, eventualmente fecaloides, e parada da eliminação de fezes e gases⁽³⁶⁾.

As infecções em grande escala podem resultar em repercussões sistêmicas, uma vez que as larvas podem migrar entre os diversos órgãos⁽²⁵⁾. Nos pulmões, as larvas causam a ruptura alveolar⁽³⁶⁾. Então, ocorre uma reação inflamatória com grande exsudato e níveis elevados de IgE. A hipersensibilidade local causa hipersecreção de muco⁽³⁷⁾. A lesão tecidual juntamente com a resposta imunológica do paciente determinam a síndrome de Löffler, caracterizada por hemorragia, exsudato e infiltrado eosinofílico na presença de larva, ocasionando uma pneumonite⁽³⁶⁾. Se sua intensidade for elevada pode causar edema pulmonar. As manifestações clínicas da pneumonite são: febre, tosse e mal estar geral. Nos casos mais graves pode haver dispneia, hemoptise e broncoespasmo⁽³⁶⁾. Nas radiografias encontram-se infiltrações difusas no parênquima pulmonar próximas a áreas de opacificação mais densa, localizadas nos lobos superiores ou inferiores, de caráter fugaz e migratório, sem deixar seqüela⁽³⁷⁾.

Os pacientes, provenientes de áreas endêmicas com infiltrado pulmonar, devem ser submetidos a um exame de escarro para se avaliar a presença de larvas e de eosinofilia, uma vez que a pneu-

monite pode ser a primeira manifestação da infecção recente pelo *Ascaris lumbricoides*, precedendo inclusive o aparecimento dos ovos nas fezes⁽³⁸⁾. No fígado, as larvas causam distúrbios hemorrágicos, os quais podem evoluir para necrose e posterior fibrose⁽²⁵⁾. Além disso, podem causar hepatomegalia, icterícia e abscesso hepático⁽³⁶⁾. No trato gastrointestinal, a principal complicação ocasionada pelas larvas é a obstrução de orifícios, que pode cursar com apendicite, colelitíase, colecistite e pancreatite aguda⁽³⁶⁾.

Em pacientes com imunodepressão, a sintomatologia da ascariíase é mais intensa e esses sinais e sintomas podem aparecer abruptamente⁽²⁵⁾. O aumento de eosinófilos é um achado comum nessa parasitose⁽³⁷⁾ e foi observado que, em pessoas HIV positivas, os helmintos causam eosinofilia maior do que outros parasitos⁽³⁹⁾. Aqueles infectados pelo HIV, com frequência, apresentam-se também infectados pelo *Ascaris lumbricoides*. Isso ocorre devido à ampla prevalência de ambas as infecções entre diferentes populações do mundo. A coinfeção pelo HIV e pelo *Ascaris lumbricoides* foi relatada, no Brasil^(31,40), na Índia⁽²⁷⁾, na Etiópia^(28,30), na Nigéria⁽²⁹⁾, em Honduras⁽³⁹⁾ e em Zâmbia⁽⁴¹⁾.

GIARDÍASE

O protozoário *Giardia lamblia* é o parasito responsável pela giardíase. Alimentos ou água contaminados por cistos maduros representam a principal forma de transmissão da doença, a qual também pode ocorrer através: do contato pessoa-pessoa por meio das mãos contaminadas⁽²⁵⁾, da relação anal-oral⁽⁴²⁾, por meio de piscinas públicas⁽³⁵⁾ e por vetores como baratas e moscas que podem dissipar os cistos⁽²⁵⁾. A infecção acontece principalmente pela ausência de saneamento básico e de educação sanitária⁽²⁵⁾.

Os cistos em contato com o meio ácido do estômago são desencistados e se transformam em trofozoítos⁽²⁵⁾. Os trofozoítos fixam-se à mucosa do intestino delgado (seu habitat natural) dificultando a absorção⁽³⁴⁾. A multiplicação ocorre por divisão binária e, principalmente, no ceco acontece o encistamento. Os cistos são eliminados juntamente com as fezes⁽²⁵⁾.

O quadro clínico da giardíase pode variar desde quadros assintomáticos até representações de maior gravidade. A sintomatologia é marcada por: má absorção, perda de peso, fadiga, anorexia, distensão abdominal⁽²⁵⁾, vômitos, náuseas e diarreia cíclica, ou seja, com períodos de melhora, relacionada ao ciclo vital do parasita⁽³⁴⁾. As fezes costumam ser amareladas e volumosas⁽³⁵⁾, inicialmente são líquidas e podem aparecer também como esteatorreia⁽⁴²⁾. Pode também ocorrer hipovitaminose e deficiências de ferro, zinco e lactase⁽³⁵⁾.

Nos pacientes portadores do HIV pode ocorrer a proliferação acentuada do parasito e, conseqüentemente, o agravamento da condição clínica. Nesses casos, o número excessivo desse protozoário resulta em diarreia explosiva, com eliminação de muco e sangue nas fezes, maior produção de gases e desnutrição calórico-protéica mais intensa⁽²⁵⁾. Naqueles com SIDA a doença é detectada no intestino delgado assim como no intestino grosso⁽⁴³⁾.

Foi relatado que a giardíase é mais prevalente entre pessoas HIV positivo do que entre HIV negativos⁽⁴⁴⁾. Além disso, entre as parasitoses que acometem pacientes com SIDA, a giardíase foi apontada como a mais prevalente em alguns estudos^(31,40). A coinfeção pelo HIV e a *Giardia lamblia* é muito prevalente em dife-

rentes populações mundiais. Ela foi observada no Brasil^(31,40,44), na Índia⁽²⁷⁾, na Etiópia^(28,30) e na Nigéria⁽²⁹⁾.

ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose é uma das doenças tropicais mais abrangentes do mundo. Causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*, é considerada endêmica no Brasil, acometendo cerca de 6 milhões de indivíduos⁽⁴⁴⁾. A magnitude de sua prevalência, associada à gravidade das formas clínicas e a sua evolução, conferem a esta parasitose uma grande relevância como problema de saúde pública⁽⁴⁵⁾. O homem é considerado o hospedeiro definitivo e abriga os parasitos adultos, os quais habitam os vasos mesentéricos⁽⁴⁶⁾. Contudo, o ciclo biológico do *S. mansoni* também depende da presença do hospedeiro intermediário no ambiente⁽⁸⁾. Os caramujos gastrópodes aquáticos, pertencentes à família *Planorbidae* e gênero *Biomphalaria*, são organismos que habitam coleções de água doce, os quais possibilitam a reprodução assexuada do helminto⁽⁴⁶⁾.

O contágio ocorre principalmente em comunidades rurais, lagoas, açudes e áreas de irrigação de lavoura, estando intimamente relacionada com precárias condições higiênicas e inadequados recursos sanitários⁽⁴⁷⁾. O indivíduo contaminado elimina nesses ambientes, juntamente com as fezes, ovos caracterizados pela presença de uma espícula lateral. Eles conseguem sobreviver por um período de 24 horas (nas fezes líquidas) até 5 dias (nas fezes sólidas). Em contato com a água, os ovos eclodem e liberam uma larva ciliada denominada miracídio^(48,49).

Acredita-se que existe certa atração dos miracídios em relação aos moluscos, mais precisamente do gênero *Biomphalaria*. Além disso, a capacidade de penetração no caramujo é fortemente influenciada por temperaturas mais elevadas. Posteriormente, dentro do hospedeiro, o miracídio sofre uma série de transformações estruturais e anatômicas como perda de glândulas de adesão e penetração, do epitélio ciliado, do *terebratorium* (papila apical na extremidade anterior) e do sistema nervoso. Ao final, transforma-se no esporocisto que apresenta células germinativas ou reprodutivas envoltas por um saco de paredes cuticulares. A partir dessa fase, o esporocisto passa pelas fases primária, secundária e terciária, as quais sofrem alterações morfofisiológicas até a eliminação do parasito na forma de cercária. Estima-se que o *Biomphalaria* elimina em média 4000 cercárias/dia^(48,49).

O contato com águas contaminadas por cercárias é o fator predisponente para a infecção e facilita a penetração ativa da larva pela pele e mucosa. Em geral, o período de incubação é de 2 a 6 semanas após a infecção, que corresponde à fase de penetração das cercárias, seu desenvolvimento, até a instalação dos vermes adultos no interior do hospedeiro definitivo. Nesse período, em raras ocasiões, há relato de sintomas como: astenia, cefaleia, anorexia, mal estar e náuseas⁽⁸⁾.

A evolução clínica da esquistossomose mansônica depende da resposta imunológica do hospedeiro à invasão, ao amadurecimento e à oviposição do helminto⁽⁵⁰⁾. Existem evidências de que certo grau de resistência à esquistossomose se faz presente na maioria dos indivíduos expostos em áreas hiperendêmicas, embora esse mecanismo não esteja perfeitamente esclarecido. Em relação ao quadro clínico, trata-se de uma doença inicialmente assintomáti-

ca na maioria dos indivíduos infectados. Contudo, pode evoluir para formas clínicas extremamente graves e levar o paciente ao óbito. Clinicamente, a esquistossomose pode ser classificada em fase aguda e crônica⁽⁸⁾.

Na fase aguda, os principais sinais e sintomas são: enterocolite, granulomas hepáticos, febre, sudorese, calafrios, diarreia com má absorção e emagrecimento, hepatoesplenomegalia discreta e eosinofilia. Já na fase crônica pode ocorrer desconforto abdominal intenso, diarreia mucossanguinolenta, tenesmo e alterações hepáticas e esplênicas mais intensas^(48,49). Nos casos mais graves da fase crônica, o estado geral do paciente é agravado, com intenso emagrecimento, fraqueza e ascite⁽⁴⁴⁾. No indivíduo com SIDA, soma-se a esse quadro a maior probabilidade de complicações como fibrose hepática, hipertensão portal, insuficiência hepática grave, hemorragia digestiva e cor pulmonale. O óbito ocorre como consequência do comprometimento dos órgãos secundários ao depósito ectópico dos ovos^(48,49).

TOXOPLASMOSE

A toxoplasmose congênita ou adquirida é uma infecção ocasionada pelo *Toxoplasma gondii*, protozoário intracelular obrigatório, de distribuição cosmopolita. O gato jovem não imunizado é o hospedeiro definitivo, enquanto o homem, outros mamíferos e as aves são hospedeiros intermediários. Embora seja possível que o ciclo do *T. gondii* possa ser perpetuado na ausência de felinos, parece que esses animais são de importância primária na transmissão da toxoplasmose na maioria das regiões do mundo⁽⁵⁰⁾. É considerada uma das mais importantes e prevalentes doenças oportunistas em pacientes infectados pelo HIV, visto que estes possuem uma maior probabilidade de reativarem a infecção latente por *T. gondii*^(8,50,51).

A transmissão pode ocorrer por meio de quatro vias: ingestão de oocistos em água ou alimentos contaminados; ingestão de cistos presentes na carne mal passada ou mal cozida; de modo congênito ou transplacentário; e na forma de taquizoítas. A ingestão de oocistos ou cistos, contendo respectivamente esporozoítos e bradizoítos, têm a capacidade de ultrapassar o epitélio intestinal e atingir diversos tipos de células^(8,50,51).

A seguir, cada forma infectante forma um vacúolo parasitóforo, no qual sofre sucessivas divisões por endodiogenia até ocorrer o rompimento e a liberação de taquizoítos (encontrado durante a infecção aguda). Essas formas podem disseminar através da linfa e do sangue e a gravidade da doença dependerá diretamente do número desses parasitos, da cepa e da suscetibilidade. A fase aguda pode levar o hospedeiro intermediário ao óbito, ou o paciente pode desenvolver resposta imune específica, na qual ocorre a destruição das formas circulantes. No entanto, alguns protozoários podem evoluir para a formação de cistos, originando a fase crônica, a qual poderá permanecer por vários anos e gerar reagudização^(8,50,51).

No felino, os esporozoítos e bradizoítos seguem o mesmo caminho e se proliferam nas diversas células teciduais após passarem pelo epitélio intestinal. Contudo, essa multiplicação origina merozoítos, os quais penetram em células epiteliais com o intuito de formar os gametócitos masculino e feminino. Posteriormente, tais estruturas sofrem maturação e liberam os gametas mascu-

linos (móveis com dois flagelos) e femininos (fixos). Após a fecundação, forma-se o ovo ou zigoto que, dentro do epitélio, tem a capacidade de desenvolver uma parede externa dupla (oocisto imaturo). Quando esse alcança o meio externo, juntamente com as fezes dos felinos, sofre maturação por esporogonia. Cada oocisto maduro apresenta dois esporocistos com quatro esporozoítos. Em condições adequadas de temperatura e umidade podem ser infectantes por período de 12 a 16 meses. Quando sintomáticos, os indivíduos podem apresentar eritema maculopapular, mialgia, artralgia, febre, cefaleia e acometimentos sistêmicos como disfunções cerebrais, cardíacas, pulmonares e hepáticas. Na maioria dos casos, a doença regride sem tratamento entre quatro a seis semanas^(50,51).

As manifestações clínicas de maior intensidade estão associadas com a velocidade de propagação dos organismos nas células hospedeiras. Outros sintomas comuns e que exigem tratamento são: linfadenite toxoplásmica (linfadenopatia principalmente em mulheres e na região cervical) e toxoplasmose ocular (a coriorretinite representa a lesão mais comum e pode ser dividida em retinite aguda – intensa inflamação – e crônica – perda progressiva da visão). O paciente imunodeprimido merece atenção especial, visto que os cistos persistem por um período indefinido de tempo e a clínica da doença pode envolver reativação da primoinfecção. Frequentemente, as lesões estão focadas no cérebro (com formações de abscessos e quadros de febre, convulsões, hemiparesia, torpor, confusão mental e coma), retina, miocárdio e pulmões. Diante disso, é recomendado testes sorológicos e exames de imagem como tomografia computadorizada para se avaliar a evolução e a localização do parasito^(50,51).

ESTADIAMENTO CLÍNICO E IMUNOLÓGICO

Com o intuito de se obter não só o prognóstico, mas também de se avaliar a indicação do uso de terapia antirretroviral, é indispensável a monitorização da contagem das células T-CD4+ e a dosagem plasmática da carga viral do HIV. Esses valores são necessários para estimar a evolução ou a deteriorização imunológica do paciente. Todos esses exames, os quais devem ser repetidos em um período que varia de três a seis meses, devem ser acompanhados por dados clínicos e consultas regulares com uma equipe multidisciplinar de saúde⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

Inicialmente, para se determinar o diagnóstico da SIDA, o Brasil utilizou os critérios estabelecidos pelos *Center for Disease Control and Prevention* (CDC). Contudo, em 2004, o Ministério da Saúde criou uma classificação própria mais condizente com a realidade brasileira. A partir desse momento, as três condições a seguir estabelecem a SIDA no paciente: contagem de células T-CD4+ menor que 350 células/mm^(3,53,54); pontuação igual ou superior a 10 de acordo com os pontos atribuídos aos sinais e sintomas de algumas doenças⁽⁵³⁾; e presença de doenças definidoras ou reativação de infecções, nessas não se incluem os casos de tuberculose pulmonar e os quadros repetitivos de pneumonias⁽³⁷⁾. É importante frisar que a janela imunológica da SIDA, ou seja, o período entre a contaminação e a detecção de anticorpos é em média de três ou quatro semanas⁽⁷⁾.

Por outro lado para se avaliar o estadiamento clínico e imunológico utiliza-se a mensuração da carga viral juntamente com a

contagem dos linfócitos T-CD4+, visto que tais parâmetros servem para se avaliar não só a progressão da doença, mas também o risco de contaminação por agentes oportunistas. A alta concentração do HIV no plasma sanguíneo e a baixa dosagem das células T-CD4+ indicam o quadro de imunossupressão do paciente e, conseqüentemente, a maior susceptibilidade às contaminações. Diante disso, faixas de estratificação (Tabelas 1 e 2) estão sendo usadas para o controle clínico e, principalmente, para se adotar medidas profiláticas como terapia antirretroviral, antiparasitários e uso de antibióticos^(53,54).

Para se evitar intercorrências clínicas causadas por parasitos intestinais em indivíduos com HIV que desenvolveram ou não a SIDA, o Ministério da Saúde preconiza inquérito coprológico na primeira consulta e, posteriormente, a critério médico. Dessa forma, o acompanhamento da evolução da SIDA associado com o controle das infecções oportunistas possibilita, além de um diagnóstico precoce e um tratamento farmacológico adequado, maior qualidade de vida para o paciente e, sobretudo, impede que as manifestações sintomatológicas decorrentes desses parasitas causem elevação das taxas de morbimortalidade⁷.

Tabela 1 – RNA viral.

Faixa 1	< 10.000 cópias
Faixa 2	10.000 < X < 100.000 cópias
Faixa 3	> 100.000 cópias

Tabela 2 – Células TCD4+.

Faixa 1	> 500 células/mm ³
Faixa 2	200 < x < 500 células/mm ³
Faixa 3	50 < x < 200 células/mm ³
Faixa 4	< 50 células/mm ³

TRATAMENTO

O momento propício para o início do tratamento dos pacientes portadores do HIV é um marco importante no seu acompanhamento. Isso se deve ao fato de que, embora a distribuição gratuita da fármacos seja garantida por lei desde 1996, o processo de adesão do paciente ao tratamento nem sempre é bem sucedido⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Sendo assim, além de uma avaliação clínica adequada e a verificação da contagem de linfócitos CD4+, parâmetros indispensáveis para a prescrição da terapia, é necessário conscientizar o paciente da importância dos benefícios da medicação. Nesse contexto, o uso regular dos fármacos favorece a supressão da carga viral, redução da morbimortalidade e melhoria da qualidade de vida^(56,57). Por outro lado, as falhas ocasionais da adesão comprometem esses benefícios, além de favorecer o desenvolvimento da resistência a terapia adotada. Portanto, a aceitação do paciente ao esquema terapêutico deve ser uma preocupação constante do profissional de saúde para determinar o início do tratamento⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Contudo, uma vez conscientizado, é recomendado que todo paciente sintomático receba o tratamento, assim como aqueles com contagem de linfócitos T-CD4+ < 350 células/mm³, independentemente da carga viral e da apresentação de sintomas^(56,57).

Embora existam outras classes de fármacos, a terapia inicial para esses pacientes consiste em uma combinação de dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) asso-

ciados a inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN), ou a um inibidor de protease reforçado com ritonavir. No Brasil, a escolha terapêutica inicial recomendada é a associação dos ITRN é a zidovudina (AZT) 300 mg + lamivudina (3TC) 150 mg combinados ao uso do efavirenz (EFV) 600 mg (ITRNN). Os inibidores de proteases compõem o esquema alternativo combinados com os ITRN, isso porque os ITRNN são de posologia mais simples e apresentam menor toxicidade^(7,18).

Somado à terapia antirretroviral, os indivíduos com HIV/SIDA muitas vezes precisam de tratamento para as doenças oportunistas que os acometem. Nesse contexto, o tratamento para as parasitoses deve ser implementado, evitando assim complicações futuras. A ascariíase, por exemplo, é uma parasitose tratada com albendazol (400 mg) dose única por via oral ou ainda pode-se tomar 100 mg de mebendazol a cada 12 horas durante três dias⁽⁵⁷⁾. A giardíase, por sua vez, é tratada com secnidazol em dose única de 2 g, outro fármaco também tomado em dose única é o tinidazol (2 g). Além dessas, o metronidazol (250 mg) por via oral em intervalos de 12 em 12 horas, por um período de aproximadamente cinco dias também é uma opção de tratamento^(57,58). Outra parasitose importante e que requer devida atenção ao seu tratamento é a toxoplasmose. Nesse caso, faz-se o uso oral de pirimetamina (200 mg) uma vez ao dia, depois essa dose é reduzida para 50-75 mg por dia, concomitantemente o paciente deve tomar a sulfadiazina (1-1,5 g) quatro vezes ao dia, combina-se aos dois fármacos, o uso oral de 15 mg de ácido fólico diariamente. Este fármaco é usado devido a inibição do metabolismo do folato provocado pela pirimetamina. Além do tratamento da toxoplasmose, pacientes com contagem de linfócitos CD4+ < 100 mm³ devem receber a profilaxia primária, sendo a primeira escolha o sulfametoxazol-trimetopim (800/160) mg, por via oral uma vez por dia⁽¹⁸⁾. Já a esquistossomose, tem como tratamento a oxamniquina (15 mg/kg), por via oral em dose única^(57,58).

Além das parasitoses descritas outras tantas acometem o paciente com HIV/SIDA, podendo agravar seu estado clínico e imunológico e portanto, é imprescindível que esse indivíduo receba o tratamento adequado dessas parasitoses, evitando assim, complicações posteriores⁽¹⁸⁾.

CONCLUSÃO

As infecções oportunistas podem apresentar grande repercussão na morbidade dos portadores de HIV/SIDA. A diarreia é o sintoma comumente relatado que ameaça perigosamente o estado de saúde desses pacientes pela possibilidade de provocar, por exemplo, perda de peso, desnutrição, anemia e desidratação. Esta pode ser desencadeada por diferentes etiologias, tais como vírus, bactérias, protozoários, helmintos, dentre outros.

Tomando-se por base o fato do Brasil configurar-se como área endêmica de parasitoses intestinais, o Ministério da Saúde recomenda a investigação coprológica a cada seis meses para os pacientes portadores de HIV/SIDA. Em relação à toxoplasmose, é importante que a sorologia faça parte da avaliação inicial. Apesar da facilidade diagnóstica destes métodos propedêuticos, a execução dos mesmos ainda permanecem negligenciadas, dificultando a instituição precoce da terapêutica e permitindo que o quadro clínico evolua com maior gravidade, incluindo o óbito.

Diante disso, ressalta-se a necessidade de se valorizar e executar as recomendações dos protocolos de saúde instituídos para os pacientes portadores de HIV/SIDA pelas equipes de saúde. Tal conduta prima pela redução dos eventos de morbimortalidade associados à história natural desta doença, assim como a melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa infecção.

REFERÊNCIAS

1. Brooker S, Clements AC, Bundy DA. Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections. *Adv Parasitol.* 2006;62:221-61.
2. Frei F, Juncensem C, Paes JT. Levantamento epidemiológico das parasitoses intestinais: Viés analítico decorrente do tratamento profilático. *Cad Saúde Pública.* 2008;24(12):2019-25.
3. Horton J. Human gastrointestinal helminth infections: are they now neglected diseases? *Trends Parasitol.* 2003;19(11):527-31.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Doenças de interesse para a Saúde Pública. In: Doenças infecciosas e parasitárias [Internet]. Brasília: MS; 2000. p. 23-6. http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/GBDIP001_total.pdf
5. Chieff PP. Enteroparasitoses em pacientes imunocomprometidos. *Rev Bras Med* 2001 [Internet];46[citado 2009 Nov 12](01). Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&cid_materia=1685
6. Lloyd-Smith JO, Poss M, Grenfell BT. HIV-1/parasite co-infection and the emergence of new parasite strains. *Parasitology.* 2008;135(7):795-806.
7. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância em saúde, Programa nacional de DST e AIDS. Escolha do esquema inicial (como iniciar). In: Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV [Internet]. Brasília (DF): MS; 2008. p. 37-44. [citado 2010 Jun 21]. Disponível em: <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/491.pdf>
8. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica [Internet]. 6ª ed. Brasília (DF): MS; 2005. [citado 2010 Nov 21]. Disponível em: http://www.influenza.lcc.ufmg.br/DVD/referencias/Guia_de_Vigilancia_Epidemiologica.pdf
9. Delgado R. [Virological characteristics of HIV]. *Enferm Infecc Microbiol.* 2011;29(1):58-65. Spanish.
10. Santos NJ, Tyrall A, Silva SR, Buchalla CM, Laurenti R. A aids no Estado de São Paulo: as mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. *Rev Bras Epidemiol.* 2002;5(3):286-310.
11. Inácio BF, Landmann SC. AIDS e pauperização: principais conceitos e evidências empíricas. *Cad Saúde Pública.* 2000;16(1):65-76.
12. Landmann SC, Bastos FI, Esteves MA, Andrade CL. A disseminação da epidemia da AIDS no Brasil, no período de 1987-1996: uma análise espacial. *Cad Saúde Pública.* 2000;16(1):7-19.
13. Melo EB, Bruni AT, Ferreira MM. Inibidores da HIV-integrase: potencial abordagem farmacológica para tratamento da AIDS. *Quim Nova.* 2006;29(3):555-62.
14. Godoy VS, Ferreira MD, Silva EC, Gir E, Canini SR. O perfil epidemiológico da Aids em idosos utilizando sistemas de informações em saúde do DATASUS: realidades e desafios. *DST J Bras Doenças Sex Transm.* 2008;20(1):7-11.
15. Grangeiro A, Silva LL, Teixeira PR. Resposta à aids no Brasil: contribuições dos movimentos sociais e da reforma sanitária. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;26(1):87-94.
16. Veronesi R, Focaccia R, Mazza CC. Síndrome da imunodeficiência adquirida. In: Veronesi R, Focaccia R, editores. Tratado de infectologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 228-47.
17. Rachid M, Schechter M, editores. Manual de HIV/Aids. 8ª ed. São Paulo: Revinter; 2005.
18. Cunico W, Gomes CR, Velasco Junior WT. HIV - recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Quim Nova.* 2008;31(8):2111-7.
19. Signorini DJ. Elaboração de um modelo de entrada de dados em HIV/AIDS visando efetuar estudos clínicos e epidemiológicos de pesquisa e uma análise de sobrevivência dos pacientes com AIDS atendidos em um Hospital Universitário na cidade do Rio de Janeiro, 1995-2002 [Dissertação]. Rio de Janeiro: ENSP; 2004.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores de Saúde. Indicadores e dados básicos - Brasil - 2008. Indicadores de Morbidade e fatores de risco. Taxa de Incidência de Doenças Transmissíveis [Internet]. Brasília (DF); MS; 2008. [citado 2010 Dez 21]. Disponível em: <http://www.ripsa.org.br/fichasIDB/search.php?searchExp=taxa+de+doen%E7as+transmissiveis&submit=Pesquisar&node=D&lang=pt>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Indicadores e dados básicos. Brasil- IDB 2011 [Internet]. Brasília(DF): MS; 2011. [citado 2012 Abr 20]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2011/matriz.htm>
22. Ribeiro MC, Madeira C, Marçal MG. Parasitoses intestinais na comunidade de Martinésia, zona rural de Uberlândia, Minas Gerais. *Biose J.* 2005;21(1):113-21.
23. Santos SA, Merlini LS. Prevalência de enteroparasitoses na população do município de Maria Helena, Paraná. *Ciência Saúde Coletiva.* 2010;15(3):899-905.
24. Neves DP. Relação parasito-hospedeiro In: Neves DP, Melo AL, Linnardi PM, Vitor LW, editores. Parasitologia humana. 11ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p 7-14.
25. Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS. Enteric parasites and AIDS. *São Paulo Med J.* 1999;117(6):266-73.
26. Ramana KV, Mohanty SK. Opportunistic intestinal parasites and TCD4+ cell counts in human immunodeficiency virus seropositive patients. *J Med Microbiol.* 2009;58(Pt 12):1664-6.
27. Assefa S, Erko B, Medhin G, Assefa Z, Shimelis T. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. *BMC Infect Dis.* 2009;9:155.
28. Babatunde SK, Salami AK, Fabyi JP, Agbede OO, Desalu OO. Prevalence of intestinal parasitic infestation in HIV seropositive and seronegative patients in Ilorin, Nigeria. *Ann Afr Med.* 2010;9(3):123-8.
29. Hailemariam G, Kassu A, Abebe G, Abate E, Damte D, Mekonnen E, et al. Intestinal parasitic infection in HIV/AIDS and HIV seronegative individuals in a teaching hospital, Ethiopia. *Jpn J Infect Dis.* 2004;57(2):41-3.
30. Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS. Prevalence of intestinal parasitic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. *Int J Infect Dis.* 1999;3(4):203-6.
31. Borkow G, Bentwich Z. Chronic immune activation associated with chronic helminthic and human immunodeficiency virus infections: role of hyporesponsiveness and anergy. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):1012-30.
32. Gopinath R, Ostrowski M, Justement SJ, Fauci AS, Nutman TB. Filarial infections increase susceptibility to human immunodeficiency virus infection in peripheral blood mononuclear cells in vitro. *J Infect Dis.* 2000;182(6):1804-8.
33. Gaburri PD, Souza AFM, Gaburri AK. Parasitoses intestinais. In: Dani R, editor. Gastroenterologia essencial. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.71-8.
34. Mota JA, Penna FJ, Melo MC. Parasitoses intestinais. In: Leão E, Corrêa EJ, Mota JA, Viana MB, editores. Pediatria ambulatorial. 4ª ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2005. p.410-9.

35. Andrade Neto JL de, Ramos Filho N, Carneiro Filho M. Ascaridíase. In: Focaccia R, editor. Veronesi: tratado de infectologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p.1669-72.
36. Lopes PFA, Tarantino AB, Carvalho JB. Pneumopatias nas helmintíases e protozooses. In: Tarantino AB, editor. Doenças pulmonares. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 349-63.
37. Lau SK, Woo PC, Wong SS, Ma ES, Yuen KY. Ascaris-induced eosinophilic pneumonitis in an HIV-infected patient. J Clin Pathol. 2007;60(2):202-3.
38. Kaminsky RG, Soto RJ, Campa A, Baum MK. Intestinal parasitic infections and eosinophilia in an human immunodeficiency virus positive population in Honduras. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2004;99(7):773-8.
39. Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS. Avaliação da relação entre parasitoses intestinais e fatores de risco para o HIV em pacientes com AIDS. Rev Soc Bras Med Trop. 1999;32(2):181-5.
40. Modjarrad K, Zulu I, Redden DT, Njobvu L, Freedman DO, Vermundo SH. Prevalence and predictors of intestinal helminth infections among human immunodeficiency virus type 1 - infected adults in a urban African setting. Am J Trop Med Hyg. 2005;73(4):777-82.
41. Cimerman S, Cimerman B. Giardíase. In: Focaccia R, editor. Veronesi: Tratado de infectologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p.1533-8.
42. Diniz LF, Dani R. Aparelho digestivo e AIDS. In: Dani R, editor. Gastroenterologia essencial. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 55-70.
43. Feitosa G, Bandeira AC, Sampaio DP, Badaró R, Brites C. High prevalence of giardiasis and strongyloidiasis among HIV-infected patients in Bahia, Brazil. Br J Infect Dis. 2001;5(6):339-44.
44. Melo-Júnior MR, Figueiredo JL, Araújo Filho JL, Machado MC, Brandt CT, Pontes-Filho NT. Hipertensão porta na esquistossomose mansônica: repercussões do tratamento cirúrgico no perfil histomorfométrico da mucosa gástrica. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40 (1):71-5.
45. Yoshioka L, Zanotti-Magalhães EM, Magalhães LA, Linhares AX. [*Schistosoma mansoni*: a study of pathogenesis of Santa Rosa strain (Campinas, SP, Brasil) in mice]. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;35(3):203-7. Portuguese.
46. Santos AM, Melo AC. Prevalência da esquistossomose num povoado do Município de Tutóia, Estado do Maranhão. Rev Soc Bras Med Trop. 2011;44(1):203-7.
47. Melo AL, Coelho PM. Schistosoma mansoni e a doença. In: Neves DP, Melo AL, Linardi PM, Vitor LW, editores. Parasitologia humana. 11ª ed. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 193-212.
48. Assefa S, Erko B, Medhin G, Assefa Z, Shimelis T. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. BMC Infect Dis. 2009;9(125):1-6. Dados não coincidem, referencia duplicada n. 27
49. Araújo KC, Resendes AP, Souza-Santos R, Silveira Junior JC, Barbosa CS. Análise espacial dos focos de *Biomphalaria glabrata* e de casos humanos de esquistossomose mansônica em Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil, no ano 2000. Cad Saúde Pública. 2007;23(2):409-17.
50. Kawazoe U. Toxoplasmose. In: Neves DP, Melo AL, Linardi PM, Vitor RW, editores. Parasitologia Humana. 11ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 163-72.
51. Silva E, Gatti LL. Toxoplasmose em pacientes infectados pelo HIV. Apresentação de trabalhos de alunos. Ourinhos MG: Departamento de Enfermagem, Faculdades Integradas de Ourinhos; 2010. p. 1-13.
52. Grando LJ, Yurgel LS, Machado DC, Silva CL, Menezes M, Picolli C. Manifestações estomatológicas, contagem de linfócitos T-CD4+ e carga viral de crianças brasileiras e norte americanas infectadas pelo HIV. Pesq Odontol Bras. 2002;16(1):18-25.
53. Campos DP. Efeito do critério de diagnóstico da AIDS e da adesão ao tratamento anti-retroviral na progressão clínica em HIV/AIDS [Tese]. Rio de Janeiro; Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2009.
54. Melchior R, Nemes MI, Alencar TM, Buchalla CM. Desafios da adesão ao tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS no Brasil. Rev Saúde Pública. 2007;41(Suppl 2):87-93.
55. Seidl EM, Melchíades A, Farias V, Brito A. Pessoas vivendo com HIV/AIDS: variáveis associadas à adesão ao tratamento anti-retroviral. Cad Saúde Pública. 2007;23(10):2305-16.
56. Fernandes JR, Acurcio FA, Campos LN, Guimarães MD. Início da terapia anti-retroviral em estágio avançado de imunodeficiência entre indivíduos portadores de HIV/AIDS em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Cad Saúde Pública. 2009;25(6):1369-80.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 874, de 3 de julho de 1997. Institui o guia de condutas terapêuticas em HIV/DST. Diário Oficial da União; 1997; 126 [citado 2003 Set 20]. Disponível em: www.saude.gov.br/legisla/legisla/legisla/aids/GM_874_97aids.doc
58. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia. Giardíase: aspectos clínicos e epidemiológicos. In: Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8ª ed. Brasília, DF: MS; 2010. p.202-4. [citado 2012 Out 3]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_gui_bolso.pdf

Hipotireoidismo subclínico: uma revisão para o médico clínico*

Subclinical hypothyroidism: a review for the clinic physician

Guilherme Almeida Rosa da Silva¹, Thiago Boscher da Costa¹

*Recebido do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

O hipotireoidismo subclínico é uma alteração frequente, definida como condição oligossintomática ou assintomática, com níveis séricos elevados do hormônio estimulador da tireoide e níveis normais de tiroxina livre. Pode representar o estágio inicial de uma deterioração progressiva da função tireoidiana, sendo que, em alguns casos, esta função pode permanecer inalterada ou mesmo normal. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura para os aspectos epidemiológicos, diagnósticos, indicações do tratamento e o procedimento terapêutico aplicado ao hipotireoidismo subclínico. Os clínicos generalistas devem ser capazes de diagnosticar, indicar a terapia em situações adequadas e dar seguimento aos casos. Será discutido o conceito de hipotireoidismo subclínico, rastreamento e epidemiologia. Serão abordadas evidências presentes em relação às alterações provocadas pelo hipotireoidismo subclínico: na dislipidemia, na resposta cardiovascular ao esforço físico e recuperação, no risco cardiovascular, em distúrbios psiquiátricos e em grupos especiais de idosos e gestantes, descrevendo-se o tratamento. O hipotireoidismo subclínico é uma condição frequente nos ambulatórios de clínica médica e por muitas vezes é assintomático ou apresentado por sintomas sutis e inespecíficos tais como: a disfunção sexual, parestesias, fadiga crônica, mialgia, sintomas psiquiátricos e disfunção cognitiva leve. É papel de o médico generalista estar capacitado para diagnosticar, analisar as variáveis que se impõem para decisão quanto ao início do tratamento e realizar acompanhamento periódico destes pacientes.

Descritores: Doença de Hashimoto; Hipotireoidismo; Tiroxina; Tireotropina; Receptores da tireotropina.

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism is a frequent pathology defined as an oligosymptomatic or asymptomatic condition with high serum levels of thyroid stimulating hormone, and normal free thyroxine levels. It can represent the initial stage of a progressive deterioration of thyroid function, and in some cases this function may remain unchanged or even become normal. The objective of this study is to review the literature for the epidemiological aspects, diagnosis, treatment indications and treatment procedure applied to subclinical hypothyroidism. Generalist physicians should be able to diagnose, indicate the therapy in appropriate situations and follow the cases. The concept, screening and epidemiology of subclinical hypothyroidism will be discussed. We will approach the current evidence regarding changes caused by the subclinical hypothyroidism in dyslipidemia, cardiovascular response to physical exercise and recovery, cardiovascular risk, psychiatric disorders, and in the special groups: elderly and pregnant women. The treatment will also be described. The subclinical hypothyroidism is a common condition in the outpatient clinic and is often asymptomatic or presented with subtle and nonspecific symptoms such as sexual dysfunction, paresthesias, chronic fatigue, myalgia, psychiatric symptoms and mild cognitive impairment. The generalist physician must be able to diagnose, analyze the variables that are needed for decision on the initiation of treatment, and regularly monitor the thyroid function of these patients.

Keywords: Hashimoto's disease; Hypothyroidism; Thyroxine; Thyrotropin; Thyrotropin receptors.

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo subclínico é uma alteração frequente, definida como condição oligossintomática ou assintomática, com níveis séricos elevados do hormônio estimulador da tireoide (TSH) e níveis normais de tiroxina livre (T_4)^(1,2). Pode representar o estágio inicial de uma deterioração progressiva da função tireoidiana, sendo que, em alguns casos, esta função pode permanecer inalterada ou mesmo normal. O hipotireoidismo primário é definido por níveis séricos elevados de TSH e níveis baixos de T_4 ⁽¹⁾.

As causas frequentes do hipotireoidismo subclínico são as mesmas do hipotireoidismo primário. A causa mais comum é a tireoidite crônica autoimune ou doença de Hashimoto. A segunda maior é a iatrogênica, causada pelo tratamento com iodo radioativo ou cirurgia para doença nodular tóxica, doença nodular atóxica com compressão de estruturas cervicais ou do bócio difuso na doença de Graves. Outras possíveis causas incluem a reposição hormonal insuficiente em um estado de hipotireoidismo, terapia com lítio, uso de amiodarona e radioterapia em região cervical^(1,3).

1. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro; Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Apresentado em 16 de março de 2012.

Aceito para publicação em 17 de outubro de 2012.

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

Endereço para correspondência:

Dr. Guilherme Almeida Rosa da Silva
Rua Mariz e Barros, 775 – Tijuca
20270-004 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: drguialmeida@gmail.com

O objetivo de um possível tratamento do hipotireoidismo subclínico consiste em evitar a progressão para a doença clinicamente manifesta⁽⁴⁾, melhorar o estado oligossintomático de disfunção tireoidiana⁽⁵⁻⁹⁾ e, por consequência, levar ao bem estar e a qualidade de vida dos pacientes⁽¹⁰⁾. As controvérsias encontram-se principalmente nos pacientes com TSH elevado, porém em níveis menores que 10 mUI/L, tendo em vista que o tratamento geralmente é preconizado quando se constata um TSH maior que 10 mUI/L⁽⁴⁾. Foram consultados os bancos de dados da Pubmed, *Google Scholar* e Scielo, bem como revistas científicas indexadas pelo descritor: hipotireoidismo subclínico e capítulos de livros texto sobre o tema. O presente estudo teve como objetivo revisar a literatura para os aspectos epidemiológicos, diagnósticos, as indicações do tratamento e o procedimento terapêutico aplicado ao hipotireoidismo subclínico. Trata-se de uma situação extremamente frequente e que não deve ficar restrita aos endocrinologistas. Os clínicos generalistas devem ser capazes de diagnosticar, indicar a terapia em situações adequadas e dar seguimento aos casos.

O HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

O hipotireoidismo subclínico é uma alteração frequente, definida como condição oligossintomática ou assintomática, com níveis séricos elevados do TSH e níveis normais de T₄l. O TSH é o exame mais sensível para detecção da disfunção tireoidiana e possui uma relação inversa *log-linear* ao T₄l presente no plasma sanguíneo^(1,2). As pequenas reduções da concentração de hormônios tireoidianos estão associadas com o aumento exponencial do TSH⁽¹¹⁾.

O manuseio do hipotireoidismo subclínico é controverso e pode representar o estágio inicial de uma deterioração progressiva da função tireoidiana, sendo que em alguns casos esta função pode permanecer inalterada durante anos ou mesmo se normalizar⁽¹⁾.

O limite superior da normalidade do TSH varia muito em diferentes populações. Grandes estudos, como o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)⁽¹²⁾, que utilizaram dados de 13.344 pessoas e excluíram indivíduos com histórias de doenças da tireoide, bócio, uso de fármacos que influenciam na avaliação tireoidiana, gestantes e indivíduos com anticorpos antitireoidianos positivos, mostram limites superiores de TSH em torno de 4,2 mUI/L para a população branca e de 3,6 mUI/L para a população negra.

Cerca de 20% dos indivíduos com pequenas elevações de TSH, sinais ultrassonográficos e achados histopatológicos sugestivos de tireoidite não possuem níveis circulantes de anticorpos antitireoidianos detectáveis⁽¹³⁾. A *American Association of Clinical Endocrinologists*, levando em conta os níveis de TSH não associados à presença de anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) em homens e mulheres, considera que o valor superior de normalidade deve ser de 3 mUI/L, que se assemelha ao valor de 2,5 mUI/L sugerido pela *Endocrine Society*⁽¹⁴⁾.

EPIDEMIOLOGIA

O hipotireoidismo subclínico é particularmente frequente nos idosos, acometendo mais mulheres do que homens⁽¹⁾. Sua prevalência na população geral varia de 2,5% a 10%, atingindo até 15% das mulheres com idade superior a 60 anos⁽¹⁵⁾.

Sua prevalência, além de variar com a idade e o sexo da população estudada, aumenta as chances de progressão para o hipotireoidismo primário em cerca de 5% ao ano quando acompanhado de níveis elevados de anticorpos antitireoidianos^(16,17).

Quando os valores de TSH forem superiores a 8 mUI/L na presença de anticorpo antitireoglobulina (anti-Tg) e/ou anti-TPO, o hipotireoidismo primário deverá ocorrer na proporção de 7% ao ano. No caso de valores de TSH maiores que 14 mUI/L ou quando está associado a indivíduos com mais de 65 anos de idade somado a um TSH acima de 20 mUI/L, a progressão para o hipotireoidismo primário deverá ser de 20% ao ano e 80% ao ano respectivamente⁽¹⁸⁾.

Apesar da existência destes dados epidemiológicos, o curso natural do hipotireoidismo subclínico ainda não está bem esclarecido^(16,19).

RASTREIO

Não foram estabelecidas diretrizes nacionais uniformes para a triagem de doenças da tireoide através da medição dos níveis séricos de TSH. No entanto, devido a alta prevalência do hipotireoidismo subclínico e fatores de risco metabólicos associados como a dislipidemia, a *American Thyroid Association* recomenda o rastreio a partir dos 35 anos com repetição dos exames a cada cinco anos⁽²⁰⁾.

As mulheres aparentemente são o grupo mais favorecido pelo rastreio, mas os exames também podem ser justificados para os homens⁽²¹⁾. O Colégio Americano de Medicina sugere que a triagem para detectar a disfunção tireoidiana pode ser indicada em mulheres com mais de 50 anos⁽²²⁾. Devido às potenciais implicações neuropsiquiátricas em fetos de mãe portadoras de hipotireoidismo subclínico, tem sido sugerido o rastreio desta condição em gestantes ou em mulheres que pretendem gestar⁽²³⁾. Pessoas com sinais e sintomas de suspeição para disfunção tireoidiana e aqueles com fatores epidemiológicos de risco para o seu desenvolvimento podem exigir testes de função tireoidiana com maior frequência⁽²¹⁾.

Antes de recomendar a triagem de rotina para a população em geral, são necessários ensaios clínicos em larga escala para constatar que o tratamento irá melhorar a qualidade de vida dos pacientes assintomáticos e que possuam o nível de TSH levemente elevado (5-10 mUI/L). Enquanto isso, os ensaios clínicos estão focados em obter um alvo de TSH para grupos específicos, tal como gestantes, as mulheres que pretendem gestar ou as que apresentam forte história familiar de doença autoimune tireoidiana⁽²³⁾.

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E DISLIPIDEMIA

A associação entre hipotireoidismo e aumento dos níveis séricos de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) é conhecida há mais de seis décadas. Seu papel como fator de risco para doença arterial coronariana (DAC) também já foi estabelecido⁽²⁴⁾.

Os hormônios tireoidianos podem influenciar quase todas as fases do metabolismo lipídico, com efeitos nas células adiposas e hepatócitos. As concentrações plasmáticas reduzidas dos

hormônios da tireoide acarretam na diminuição da atividade da lipase lipoproteica e da lipase hepática. Este processo resulta na redução do metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos: remanescentes dos quilomícrons, das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e principalmente da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Embora não seja a manifestação mais comum da dislipidemia secundária ao hipotireoidismo, pode haver aumento da concentração sérica de triglicerídeos carregados pelas VLDL e, eventualmente, pelas IDL⁽²⁴⁾.

A produção de colesterol e de LDL não se encontra aumentada, entretanto a sua remoção do plasma sanguíneo realizado por receptores celulares específicos está bastante reduzida. Os hormônios tireoidianos diminuem a síntese e a expressão desses receptores de membrana levando ao aumento das LDL e consequentemente do colesterol total. Também pode haver uma alteração qualitativa da apoproteína B-100, responsável pela afinidade do LDL por seu receptor. Além disso, a lipoproteína (a) encontra-se elevada⁽²⁵⁾.

No hipotireoidismo primário ou subclínico, a atividade da enzima lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT), responsável pela esterificação do colesterol para melhor armazenamento celular e transporte nas lipoproteínas, está diminuída. Isso acarreta, em última instância, a redução do transporte reverso do colesterol, processo antiaterogênico no qual a lipoproteína de alta densidade (HDL) remove o colesterol das células periféricas de volta para o fígado. Os hormônios da tireoide não afetam a conversão do colesterol em ácidos biliares, nem a absorção de colesterol no intestino, de modo que sua excreção é normal⁽²⁶⁾.

O tratamento de reposição com hormônio tireoidiano mostrou-se capaz de levar a diminuição do colesterol total, alteração metabólica mais comum e precoce relacionada ao hipotireoidismo subclínico em pacientes com dosagem inicial de TSH acima de 2,77 mUI/L^(14,27).

O efeito do tratamento do hipotireoidismo subclínico no perfil lipídico é ainda um assunto controverso. Um estudo utilizou levotiroxina durante 6 meses em 40 mulheres com níveis de TSH entre 5 e 10 mUI/L não observando mudanças no lipidograma e nas medidas antropométricas em relação ao grupo placebo⁽²⁸⁾. Em contrapartida, duas recentes metanálises que analisaram estudos que relacionavam reposição de levotiroxina em pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico demonstraram benefícios da reposição sobre os níveis de colesterol total e LDL^(29,30).

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E RESPOSTA CARDIOVASCULAR AO ESFORÇO FÍSICO E RECUPERAÇÃO

Diversos estudos analisaram uma variedade de sinais e sintomas possivelmente associados ao hipotireoidismo subclínico, mas são raras as investigações sobre a resposta cardiovascular ao esforço e recuperação. Entende-se como resposta cardiovascular ao esforço e recuperação, as alterações integradas dos sistemas cardiovascular, pulmonar e metabólico em decorrência de um esforço físico. Ela pode ser medida pelo teste ergoespirométrico, que é caracterizado pela medida direta das trocas gasosas. A ergoespirometria é um teste de fácil aplicação que permite a medida de parâmetros ventilatórios, tais como volumes e concentrações gasosas. A partir

destas medidas, são obtidos parâmetros como a capacidade máxima de transportar e consumir o oxigênio (VO_2 máx), produção de gás carbônico (VCO_2), limiar anaeróbio, tempo de exercício e resposta hemodinâmica⁽³¹⁾.

Estudos anteriores demonstraram que pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico apresentam alteração do sistema cardiopulmonar, como também altos índices de fadiga precoce ao exercício⁽³²⁾, baixo VO_2 máx e limiar anaeróbio precoce⁽³³⁾. Apesar das evidências apresentadas, um maior número de dados é necessário para avaliar mais detalhadamente esta condição^(34,35).

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E RISCO CARDIOVASCULAR

Os hormônios tireoidianos são moléculas reguladoras das ações metabólicas e hemodinâmicas. Os miócitos cardíacos e as células musculares lisas presentes na aorta e nas artérias coronarianas podem ser afetados por variações na função tireoidiana. O hormônio tireoidiano modula a expressão de isoformas alfa e beta da cadeia pesada de miosina, da Ca^{++} ATPase do retículo sarcoplasmático, Na^+/K^+ ATPase, canais de trocas Na^+/Ca^{++} e alguns canais de K^+ (Kv 1.5; Kv 4.2 e Kv 4.3) que desempenham um papel crucial na atividade fisiológica dos miócitos. Além disso, apresentam ação permissiva às catecolaminas, aumentam a expressão de receptores β -adrenérgicos e reduzem a expressão de receptores α -adrenérgicos no miocárdio. O hipotireoidismo subclínico pode atuar diretamente no coração alterando tanto o cronotropismo quanto o inotropismo, assim como o consumo metabólico e a resistência vascular periférica⁽³⁶⁾.

Apesar da doença subclínica geralmente apresentar-se de forma assintomática, alguns pacientes apresentam capacidade de exercício reduzido e até disfunção ventricular diastólica. O metabolismo lipídico encontra-se alterado, havendo correlação entre aumento do nível de colesterol e o aumento dos níveis de TSH⁽³⁷⁾. A proteína C-reativa, um fator de risco cardiovascular, está aumentado nestes pacientes⁽³⁸⁾. A disfunção tireoidiana pode resultar em elevação dos níveis de homocisteína e aumento nos valores da tensão arterial⁽³⁹⁾. Estas alterações podem contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da aterosclerose, resultando em doença coronariana, acidente vascular encefálico ou doença vascular periférica. Apesar da plausibilidade biológica destas condições, devido seu caráter multifatorial, pode ser uma condição difícil de ser observada como dado científico⁽⁴⁰⁾.

Foram publicados dois grandes estudos epidemiológicos, com mais de 2.000 pacientes, discordando quanto à associação do hipotireoidismo subclínico e a doença cardiovascular. Quando avaliada a relação entre hipotireoidismo subclínico e doença coronariana através da angiografia, não foi encontrada associação estatisticamente significativa na população estudada^(39,41).

Apesar da dificuldade em demonstrar benefícios em grandes estudos populacionais e devido a característica multivariada do risco cardiovascular, o risco de doença aterosclerótica, DAC e infarto agudo do miocárdio parecem estar aumentados principalmente nos pacientes com níveis maiores que 10 mUI/L. A terapia de reposição hormonal pode exercer proteção cardiovascular quando indicada para os pacientes com TSH maior ou igual a 10 mUI/mL^(40,41).

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS

Entre as manifestações psiquiátricas descritas em pacientes com hipotireoidismo subclínico encontram-se os distúrbios do humor, atenuação da resposta terapêutica ao tratamento antidepressivo, além de vários graus de déficits cognitivos⁽⁴²⁾.

Alguns estudos relataram que os pacientes com hipotireoidismo subclínico apresentaram maior incidência de sintomas neuropsiquiátricos, incluindo depressão e diminuição da memória, que eram melhoradas após a reposição do hormônio tireoidiano⁽⁴³⁾. Entretanto, outras avaliações são conflitantes com estes achados⁽⁴³⁾.

Em estudo onde foram avaliados os sintomas psiquiátricos, os resultados sustentaram independente da causa do distúrbio tireoidiano ou da presença de anti-TPO, a hipótese de associação entre hipotireoidismo subclínico e sintomas de depressão e ansiedade. Os sintomas de depressão e ansiedade foram proporcionais à elevação dos níveis séricos de TSH. O estudo constatou melhora em 25% dos pacientes durante o período de tratamento, sugerindo que as deficiências cognitivas foram causadas pela escassez de hormônios tireoidianos e possuem algum grau de reversibilidade⁽⁴⁴⁾. Por outro lado, um estudo do tratamento de pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico⁽⁴⁵⁾ avaliou como insuficientes os dados disponíveis para confirmar ou refutar uma associação entre esta condição e sintomas neuropsiquiátricos. Esta afirmação está relacionada especialmente aos idosos, tendo em vista a alta probabilidade da existência de comorbidades neurodegenerativas ou outros fatores que influenciem o estado cognitivo.

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E O IDOSO

O tratamento do hipotireoidismo subclínico para idosos não foi avaliado ostensivamente. Entretanto, como já foi relatado, pode prevenir a progressão para hipotireoidismo primário, tratar sintomas neuropsiquiátricos sutis, minimizar efeitos deletérios no sistema cardiovascular e melhorar o perfil lipídico⁽⁴⁶⁾.

Caso se opte por tratar um paciente idoso com hipotireoidismo subclínico, deve-se realizar uma avaliação individualizada do custo, risco e benefício terapêutico, tendo em vista que muitas destas pessoas já utilizam quantidade grande de fármacos e apresentam uma gama de comorbidades⁽⁴⁶⁾.

É prudente iniciar lentamente e com doses baixas de hormônio devido ao risco elevado de aumentar o consumo metabólico miocárdico e desencadear eventos cardiovasculares indesejados. Em decorrência da menor taxa metabólica dos idosos, as doses de reposição hormonal acabam sendo inferiores aos pacientes jovens, estabilizando em torno de 20% menos que a dose média para um adulto⁽⁴⁶⁾.

Principalmente nesta população, os níveis de TSH devem ser observados rotineiramente para adequação do tratamento já que doses excessivas devem ser evitadas, mantendo-se o TSH dentro limites da normalidade⁽⁴⁶⁾.

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E GESTAÇÃO

O hipotireoidismo primário possui prevalência de 0,3% a 0,7% na gestação. Estudos sobre o hipotireoidismo subclínico apresentam prevalência bem maior, estando em torno de 2,5%⁽⁴⁷⁾.

A gestação leva a modificações funcionais e estruturais na tireoide que simulam alterações patológicas. O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide da gestante sofre uma série de adaptações, assim como o feto, que irá desenvolver seu próprio eixo. A placenta desempenha um papel ativo no transporte e metabolismo do iodo e do T₄I de modo que no curso da gestação existem três entidades integradas atuando na fisiologia tireoidiana: gestante, feto e placenta. Inicialmente, ocorre aumento de duas a três vezes na concentração plasmática da globulina transportadora de tiroxina (TBG) em decorrência do aumento da produção hepática e do aumento da depuração em resposta ao estrogênio. Assim, a dosagem da tiroxina total (T₄) aumenta, apesar de sua fração livre permanecer normal. Em seguida, devido ao aumento da gonadotrofina coriônica (hCG), que possui estrutura e ação semelhante ao TSH, ocorre aumento dos níveis séricos de triiodotironina (T₃), T₄ e suas respectivas frações livres no primeiro trimestre⁽⁴⁸⁾.

O TSH pode estar diminuído no 1º trimestre, especialmente entre a 8ª e a 14ª semana de gestação. Esta condição decorre da ação *TSH-símile* da hCG, retornando ao nível normal ou mesmo elevado ao término da gestação^(48,49).

Outro dado a ser analisado, encontra-se na relação fetoplacentária. Classicamente, considerava-se que a triiodotironina livre (T₃I) e o T₄I não atravessariam a barreira fetoplacentária, sendo assim, não se dava importância à possibilidade da função tireoidiana da gestante influenciar no desenvolvimento fetal. Entretanto, evidências clínicas e experimentais demonstraram a importância da passagem transplacentária de hormônios tireoidianos para o desenvolvimento fetal, principalmente em relação ao sistema nervoso central^(50,51). Dessa forma, o T₄I pode ser mensurado no líquido celômico desde a 4ª semana de gestação⁽⁵⁰⁾, podendo ainda ser detectado no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos com agenesia ou disgenesia tireoidiana⁽⁵²⁾.

Algumas publicações têm chamado atenção para a função tireoidiana da gestante em relação ao prognóstico neuropsicomotor fetal⁽⁵³⁾. Foi demonstrada redução média de sete pontos no quociente de inteligência de crianças de sete a nove anos cujas mães apresentaram hipotireoidismo subclínico na gestação em comparação com os filhos de mães eutireoidianas. O rastreamento em mulheres que desejam gestar ou já no pré-natal tem sido utilizado no sentido de detectar precocemente o hipotireoidismo primário ou hipotireoidismo subclínico em gestantes, objetivando prevenir prejuízos ao desenvolvimento fetal^(54,55).

O hipotireoidismo primário não tratado durante a gravidez pode aumentar a incidência de hipertensão materna, pré-eclâmpsia, anemia, hemorragia pós-parto, disfunção cardíaca ventricular, aborto espontâneo, morte fetal ou ao nascimento, baixo peso ao nascer e desenvolvimento neurológico anormal. Evidências de que hipotireoidismo subclínico pode favorecer a estas alterações são escassas⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

Durante a gestação é obrigatório o tratamento a qualquer sinal de disfunção tireoidiana, tendo em vista um possível déficit no desenvolvimento neuropsicomotor do feto⁽⁵³⁾. Aliado a isto, existe a possibilidade da gestante desenvolver hipotireoidismo durante a gestação, especialmente quando o anti-TPO está presente⁽⁵⁶⁾. O tratamento do hipotireoidismo subclínico é essencial e seguro para a gestante e para o feto⁽⁵⁷⁾.

TRATAMENTO

O consenso entre a *American Thyroid Association*, *American Association of Clinical Endocrinologists* e *The Endocrine Society* recomendou o tratamento do hipotireoidismo subclínico caso os níveis de TSH forem superiores a 10 mUI/mL. Outra indicação de tratamento são os pacientes com sintomas relacionáveis ao hipotireoidismo somados a dosagem de TSH entre 4,5 e 10 mUI/L, especialmente se o anti-TPO for positivo. Os sintomas relacionáveis ao hipotireoidismo são muitos, dentre os quais se destacam a fadiga crônica, mialgia, disfunção sexual, dislipidemia, parestesias e déficit cognitivo leve. As organizações concordam que gestantes ou mulheres que desejam gestar com hipotireoidismo subclínico devem ser tratadas visando alcançar um valor de TSH dentro da faixa de normalidade. Nos casos em que não for indicado o tratamento, a função tireoideana deve ser reavaliada em intervalos de 6 a 12 meses^(55,58,59).

Os riscos associados à reposição hormonal no hipotireoidismo subclínico devem ser sempre ponderados. Deve-se ter atenção para o risco de agravar disfunções em paciente com doença coronariana estabelecida, arritmias ou insuficiência cardíaca subjacente, principalmente na população idosa. O clínico deve estar atento aos malefícios de um hipertireoidismo iatrogênico, como por exemplo, a osteoporose e a miosite^(54,59).

O tratamento é realizado com levotiroxina matinal em jejum e deve ser iniciado dependendo da idade, do grau de disfunção tireoidiana e das condições gerais de saúde do indivíduo. Pacientes jovens e sem comorbidades podem receber de uma vez a dose de 1,7 µg/kg do peso ideal por dia. Por outro lado, pacientes idosos com alto risco coronariano devem receber uma dose inicial de 25 µg/dia com adição de 12,5 µg a cada um ou dois meses. O alvo deve ser um TSH na faixa de normalidade. O resultado final da reposição ou reajuste de dose em um exame laboratorial de TSH e T₄ pode levar de cinco a seis semanas para se estabelecer⁽⁶⁰⁾.

CONCLUSÃO

O hipotireoidismo subclínico é uma condição frequente nos ambulatórios de clínica médica e por muitas vezes é assintomático ou apresentado por sintomas sutis e inespecíficos, tais como a disfunção sexual, parestesias, fadiga crônica, mialgia, sintomas psiquiátricos e disfunção cognitiva leve. É papel de o médico generalista ser capacitado para diagnosticar, analisar as variáveis que se impõem para decisão quanto ao início do tratamento e realizar acompanhamento periódico destes pacientes. É uma condição que exige uma visão global das comorbidades a fim de prevenir desfechos desfavoráveis no futuro e melhorar a qualidade de vida do paciente. Devido à falta de consensos claros e indubitáveis sobre os benefícios ou indicações do tratamento, o custo, os risco e benefícios devem ser analisados individualmente.

REFERÊNCIAS

1. Fatourech V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):65-71.
2. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism: new aspects of an old disease. *Hippokratia.* 2010;14(2):82-7.
3. Shin DY, Kim EK, Lee EJ. Role of ultrasonography in outcome prediction in subclinical hypothyroid patients treated with levothyroxine. *Endocr J.* 2010;57(1):15-22.
4. Brent GA, Larsen PR. Treatment of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinic text.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 853-8.
5. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):2064-7.
6. Centanni M, Cesaro R, Verallo O, Brinelli M, Canettieri G, Viceconti N, et al. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol.* 1997;136(6):595-8.
7. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro A, Ferrannini, et al. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol.* 1999;51(2):237-42.
8. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(10):3315-8. Comment in: *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1823.
9. Teixeira PF, Reuters VS, Almeida CP, Ferreira MM, Wagman MB, Reis FA, et al. Evaluation of clinical and psychiatric symptoms in sub clinical hypothyroidism. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(4):222-8.
10. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Projeto Diretrizes. Hipotireoidismo [Internet]. São Paulo: Associação Médica Brasileira; Brasília: Conselho Federal de Medicina; 2005. [citado 2008 Nov 21]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/17-Hipotireoidismo.pdf
11. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(2):453-60.
12. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.
13. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB, et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(4):547-52.
14. Mariotti S, Cambuli VM. Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients. *Thyroid.* 2007;17(11):1067-73.
15. Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, Satterfield S, Harris TB, Rodondi N, et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *Arch Intern Med.* 2009;169(21):2011-7. Comment in: *Arch Intern Med.* 2009;169(21):1949-51.
16. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *J Clin Endocrinol Metab (Oxf).* 1995;43(1):55-68. Comment in: *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(3):478-9. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(3):478.
17. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985;145(8):1386-8.
18. Trumbidge WM, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6260):258-62.

19. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3221-6.
20. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1573-5. Erratum in: *Arch Intern Med* 2001;161(2):284. Comment in: *Arch Intern Med.* 2001; 161(1):130.
21. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physician. *Ann Intern Med.* 1998;129(2):144-58. Erratum in: *Ann Intern Med* 1999;130(3):246. Comment in: *Ann Intern Med.* 1998;129(2):135-8; *Ann Intern Med.* 1999;130(2):161; author reply 162; *Ann Intern Med.* 1999;130(2):162.
22. Andrade LJ, Cruz T, Dalto C, França CS, Nascimento AO. Detection of subclinical hypothyroidism in pregnant women with different gestational ages. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(6):923-9.
23. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):203-7. Comment in: *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(3):216-7. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):39-41.
24. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am.* 1994;78(1):117-41.
25. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(4):445-9. Comment in: *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 43(4):443-4.
26. Rabelo MM. Dislipidemias e hipotireoidismo. In: Martinez TL, editor. *Conduas clínicas nas dislipidemias.* Belo Horizonte: Health Ed; 1997. p. 249-70.
27. Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Kiliç C, Gündoğan MA, Kutluay T. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocr J.* 1996;43(6):731-6.
28. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2002;112(5):348-54. Erratum in: *Am J Med* 2002;113(5):442. *Am J Med* 2002;113(3):264. Comment in: *Am J Med.* 2002; 112(5):422-3. *Am J Med.* 2003;114(1):76; author reply 77. *Am J Med.* 2003;114(1):76-7; author reply 77.
29. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):2993-3001.
30. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol.* 1996;44(6):643-9.
31. Silva P, Romano A, Yazbek P Jr, Cordeiro JR, Battistella LR. Ergoespirometria computadorizada ou calorimetria indireta: um método não invasivo de crescente valorização na avaliação cardiorrespiratória ao exercício. *Rev Bras Med Esporte.* 1998;4(5):147-58.
32. Akbar DH, Ahmed MM, Hijazi NA. Subclinical hypothyroidism in elderly women attending an outpatient clinic. *Med Sci Monit.* 2004;10(5):CR229-32.
33. Caraccio N, Natali A, Sironi A, Baldi S, Frascerra S, Dardano A, et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4057-62.
34. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2000;10(8):665-79.
35. Mainenti MR, Teixeira PF, Oliveira FP, Vaisman M. [Impact of subclinical hypothyroidism in cardiopulmonary response during effort and its recovery]. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(9):1485-92. Portuguese.
36. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002;12(6):447-52.
37. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J.* 2010;57(3):253-8.
38. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2003;166(2):379-86.
39. Fiarresga AJ, Feliciano J, Fernandes R, Martins A, Pelicano N, Timóteo A, et al. Relationship between coronary disease and subclinical hypothyroidism: an angiographic study. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(5):535-43. Portuguese.
40. Crapo LM. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2451-2. Comment in: *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2467-72. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2460-6.
41. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119(7):541-51.
42. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med.* 2006;145(8):573-81.
43. Haggerty JJ Jr, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ Jr. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry.* 1993;150(3):508-10. Comment in: *Am J Psychiatry.* 1994;151(3):453-4.
44. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid.* 1998;10(10):951-6.
45. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NE, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291(2):228-38. Comment in: *JAMA.* 2005;293(9):1059-60; author reply 1060; *JAMA.* 2004;292(21):2651-4; *JAMA.* 2004;291(13):1562; author reply 1562-3.
46. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in elderly. *Thyroid.* 1998;8(9):803-13.
47. Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;77(6):1719-22.
48. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease in pregnancy. *Med Clin North Am.* 1991;75(1):121-50.
49. Rabelo LM, Araújo L, Rabelo MM. Disfunções tireoidianas na gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1995;39(2):184-7.
50. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJI. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(3):282-8. Comment in: *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(3):280-1.

51. Obregón MJ, Ruiz de Oña C, Calvo R, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Outer ring iodothyronine deiodinases and thyroid hormone economy: responses to iodine deficiency in the rat fetus and neonate. *Endocrinology*. 1991;129(5):2663-73.
52. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism: due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*. 1989;321(1):13-6. Comment in: *N Engl J Med*. 1989;321(22):1549-50. *N Engl J Med*. 1989; 321(1):44-6.
53. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341(8):549-55. Comment in: *N Engl J Med*. 1999;341(26):2015-6; author reply 2017. *N Engl J Med*. 1999;341(26):2016; author reply 2017; *N Engl J Med*. 1999;341(26):2016-7; *N Engl J Med*. 1999;341(26):2015; author reply 2017; *N Engl J Med*. 1999;341(8):601-2.
54. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345(4):260-5. Comment in: *N Engl J Med*. 2001;345(25):1855; discussion 1855-6; *N Engl J Med*. 2001;345(25):1855; author reply 1855-6.
55. Glinoe D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9(10):403-11.
56. Lazarus JH, Ludgate M, Parkes AB. Autoimmune thyroiditis: repercussions during and after pregnancy. In: Pinchera A, Mann K, Hostalek U, editors. *The thyroid and age*. Stuttgart: Schattauer; 1998. p. 15-27.
57. Abolavich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002;12(1):63-8.
58. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):581-5; discussion 586-7. Comment in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):588-90.
59. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291(2):228-38. Comment in: *JAMA*. 2005;293(9):1059-60; author reply 1060. *JAMA*. 2004;292(21):2651-4. *JAMA*. 2004; 291(13):1562; author reply 1562-3. *JAMA*. 2004 Dec 1; 292(21):2651-4. *JAMA*. 2004 Dec 1; 292(21):2651-4. *JAMA*. 2004 Dec 1; 292(21):2651-4.
60. Brent GA, Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 398-9.

Infecção fulminante por *Clostridium septicum*. Relato de caso*

Fulminant *Clostridium septicum* infection. Case report

Henrique Pott Junior¹, Fernando Sabia Tallo¹, Renato Delascio Lopes^{1,2}

*Recebido do Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, Brasil.

RESUMO

As infecções de tecidos moles causadas por espécies de *Clostridium* têm sido descritas na literatura por centenas de anos. A gangrena gasosa por *Clostridium* continua sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente com diagnóstico de síndrome mielodisplásica, submetida à curetagem uterina e evoluindo com gangrena gasosa espontânea, 10 horas após a cirurgia. Paciente do sexo feminino, 26 anos, com história de dor em terço distal de membros inferiores, irradiando para região de fossa poplíteia, com piora à palpação e movimentação dos membros, acompanhada de aumento da temperatura e volume local. Negava febre, hiperemia ou trauma local, evoluindo para choque séptico. Angiotomografia das extremidades e pelve revelou a presença de gás permeando os feixes musculares da coxa e da perna, bilateralmente. A combinação da história e exame clínico, ao estudo radiológico confirmou o diagnóstico sindrômico de gangrena gasosa espontânea. Apesar de elevado índice de suspeição melhorar os resultados clínicos, tais infecções progredem tão rapidamente que o óbito pode preceder o diagnóstico, não obstante, o reconhecimento precoce e tratamento agressivo, incluindo drenagem aberta ou percutânea. Antibióticos parenterais contra Clostrídios devem ser prontamente iniciados, bem como medidas de suporte clínico.

Descritores: Síndromes mielodisplásicas; Curetagem; Gangrena gasosa; Clostridium; Sepsis; Humano; Feminino; Adulto; Relatos de casos.

ABSTRACT

The soft tissue infections caused by Clostridium species have been described in the literature for hundreds of years. The gas gangrene due to Clostridium remains an important cause of morbidity and mortality worldwide. The aim of this study was to report a patient diagnosed with myelodysplastic syndrome who underwent curettage, evolving with spontaneous gas gangrene, 10 hours after surgery. Female patient, 26 years, with pain in the distal third of the lower limbs, radiating to the popliteal fossa region, which worsened on palpation and movement of limbs, and accompanied by an increase in temperature and local volume. She denied fever, redness or local trauma, and progressed to septic shock. Angiotomography of the extremities and pelvis revealed the presence of gas permeating the muscle bundles of the thigh and leg bilaterally. The combination of history and clinical examination and radiological examination confirmed the syndromic diagnosis of Spontaneous Gas Gangrene. Although a high index of suspicion may improve clinical outcomes, such infections progress so rapidly that death usually precedes the diagnosis. However, early recognition and aggressive treatment, including open or percutaneous drainage and parenteral antibiotics against Clostridia should be promptly initiated, along with clinical support.

Keywords: Myelodysplastic syndromes; Curettage; Gas gangrene; Clostridium; Sepsis; Human; Female; Adult; Case reports

INTRODUÇÃO

As infecções de tecidos moles causadas por espécies de *Clostridium* têm sido descritas na literatura por centenas de anos em grande parte devido à sua natureza fulminante, apresentações clínicas e à dificuldade de manuseio.

As espécies *Clostridium perfringens*, *septicum* e *histolyticum* são as principais causas de gangrena gasosa associada a trauma e sua incidência aumenta drasticamente em tempos de guerra, furacões, terremotos e nas condições de acidente em massa. Recentemente, houve também aumento da incidência de gangrena gasosa espontânea (GGE) causada por *Clostridium septicum* (*C. septicum*) em associação com anormalidades gastrointestinais e neutropenia^(1,2). A patogênese da gangrena gasosa envolve o desenvolvimento de forma contígua de uma área de trauma ou via hematogênica de outros focos, com semeadura muscular. O reconhecimento precoce e tratamento agressivo são essenciais.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente com diagnóstico de síndrome mielodisplásica submetida à curetagem uterina, evoluindo com GGE no segundo dia de internação em membros inferiores, 10 horas após o procedimento cirúrgico.

1. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.

2. Duke University, Durhan, EUA.

Apresentado em 11 de abril de 2012.

Aceito para publicação em 24 de setembro de 2012.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dr. Henrique Pott Junior

Avenida Onze de Junho, 730/124 – Vila Clementino

04041-002 São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: henriquepott@gmail.com

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 26 anos, com antecedentes de síndrome mielodisplásica e múltiplas transfusões sanguíneas para correção de anemia sintomática e trombocitopenia. Negava uso regular de fármacos. Admitida no pronto-socorro do Hospital São Paulo com quadro iniciado havia 5 dias caracterizado por sangramento via vaginal em grande quantidade, sem coágulos, refratário ao uso de estrogênio e antifibrinolítico ácido tranexâmico durante cinco dias. Na admissão foi realizada ultrassonografia transvaginal que permitiu topografar o endométrio como foco de sangramento, e internação para curetagem uterina terapêutica. Durante o procedimento cirúrgico, não se constatou presença de secreção ou sinais de infecção.

No segundo dia de internação, 10 horas após o procedimento cirúrgico, evoluiu com dor em terço distal de membros inferiores (MMII), em pontada, de forte intensidade, irradiando para região de fossa poplíteia, com piora à palpação e movimentação dos membros, acompanhada de aumento da temperatura e volume local. Negava febre, hiperemia ou trauma local e desconforto respiratório. Ao exame físico estava em regular estado geral, hipocorada +2/+4, hidratada, acianótica, anictérica, lúcida, orientada no espaço e tempo, sinais vitais com frequência respiratória = 15 ipm, frequência cardíaca = 120 bpm, pressão arterial = 130 x 90 mmHg, temperatura = 37,3° C, SpO₂ = 95% em ar ambiente. À ausculta cardíaca, ritmo cardíaco regular em 2 tempos, com sopro protomesosistólico suave +2/+6 em todo mesocárdio sem irradiação. Ausculta pulmonar e avaliação do abdômen sem alterações ao exame clínico.

Extremidades com edema em terço distal de MMII 1+/4+, com cacifo presente, doloroso, acompanhado de hiperemia local predominante em platô tibial bilateral e aumento da temperatura local difusa. Perfusão periférica < 3 segundos. Pulsos periféricos presentes bilateral, simétricos, rítmicos, com boa amplitude. Sinais presentes Bancroft positivo bilateral, Homans positivo bilateral, Lisker positivo à esquerda, Pratt duvidoso com manutenção apenas de dor em platô tibial, Rose positivo bilateral. Aventou-se a hipótese diagnóstica de trombose venosa profunda. Iniciou-se a administração de enoxaparina (60 mg) a cada 12h e solicitou-se ultrassonografia Doppler de MMII.

Em exame ultrassonográfico as veias femoral comum, femoral e femoral profunda e poplíteia se apresentam de forma, contornos, topografia e compressibilidade preservadas. Veias fibulares e tibiais (anteriores e posteriores) de difícil caracterização devido a focos hiperecogênicos de permeio que promovem sombra acústica posterior. Sugerindo natureza gasosa, mas descartando outras doenças ao estudo Doppler, fluxo venoso habitual nos segmentos visualizados. Procedeu-se, em seguida, à investigação com angiotomografia computadorizada de pelve e extremidades, a qual evidenciou a presença de gás permeando as fáscias musculares de coxa e perna bilateralmente (Figura 1).

Após o estudo tomográfico inicial, aventou-se a hipótese de infecção causada por bactéria produtora de gás, e iniciaram-se as medidas iniciais para sepse com hidratação por via venosa com solução fisiológica a 0,9% (20 mL/kg) nos primeiros 30-60 minutos, gasometria arterial, dosagem lactatemia arterial, coleta de duas amostras de hemocultura em locais distintos, iniciado anti-

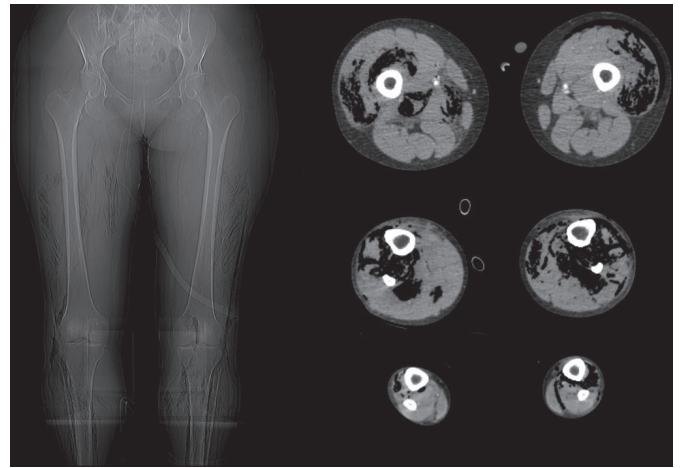


Figura 1 – Angiotomografia computadorizada de pelve e extremidades inferiores.

bioticoterapia de amplo espectro com meropenem (1 g) a cada 8h e vancomicina (1 g) a cada 12h. Solicitaram-se exames sanguíneos e indicou-se estabelecimento de acesso venoso central.

Ao longo de duas horas evoluiu com enfisema subcutâneo extenso ao longo dos MMII e redução da perfusão periférica em terço distal de MMII caracterizadas como pulsos não palpáveis, redução da temperatura local e palidez intensa, acompanhado de intensificação do quadro algico refratário ao tratamento com opioides. Feito diagnóstico de síndrome compartimental local e solicitado à equipe de cirurgia vascular a realização de fasciotomia. Durante o procedimento cirúrgico, observou-se palidez da pele, com a musculatura apresentando rubor azulado recoberta por um exsudato viscoso amarelo-esverdeado (Figura 2).

Após o procedimento cirúrgico, houve rebaixamento progressivo do nível de consciência acompanhado de hipotensão (PA = 72 x 46 mmHg) refratária à prova volêmica venosa, sendo indicado intubação orotraqueal para proteção de vias aéreas e suporte ventilatório e iniciado noradrenalina a 0,36 µg/kg/min.

Após 10 horas do início do quadro a paciente apresentou parada



Figura 2 – Pormenores do procedimento cirúrgico de fasciotomia.

cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso não respondendo às manobras de reanimação cardiorrespiratória. Constatou-se em hemocultura bacilo Gram-positivo *C. septicum*.

DISCUSSÃO

A gangrena gasosa por *Clostridium* continua sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo^(1,2). Apesar da gangrena gasosa associada ao trauma ser facilmente diagnosticada a partir de achados clínicos e tecnologias amplamente disponíveis, a GGE é mais insidiosa, sendo que as infecções ginecológicas devido ao *Clostridium* progridem tão rapidamente que o óbito geralmente precede o diagnóstico^(1,3). Acreditando nessa perspectiva, a paciente apresentou como complicação GGE por *C. septicum*, de rápida evolução e fatal.

A gangrena gasosa pode inicialmente se manifestar pelo aparecimento de confusão mental, seguido pelo início abrupto de dor excruciante e rápida progressão da destruição dos tecidos com evidências de gás permeando o tecido envolvido^(4,5). Ainda, pode haver manchas e descoramento cutâneos, edema gasoso, e às vezes, uma rede venosa de estase, desenhada na pele e que se espalha à distância do local afetado. Na superfície cutânea edemaciada podem-se formar bolhas, de tamanho variável, preenchidas por líquido claro, hemorrágico, ou roxo. Ao redor do local envolvido a pele pode assumir coloração roxa, refletindo comprometimento vascular resultante da difusão de toxinas bacterianas em tecidos circundantes⁽⁵⁾. A fisiopatologia da síndrome clínica apresentada por essa paciente, à semelhança de outros casos já relatados, é bem evidente e envolve o binômio dor excruciante e evidências de gás permeando o tecido envolvido. Duas toxinas, alfa-toxina e O perfringolysin, são consideradas na patogênese da GGE. A alfa-toxina é uma metaloenzima Zn²⁺ com atividades lecitinase e esfingomielinase, responsáveis por aumentar a permeabilidade capilar, induzir a agregação plaquetária, hemólise, mionecrose, e diminuir a contratilidade cardíaca. Na gangrena gasosa, esta toxina desregula vias de transdução das células endoteliais, plaquetas e neutrófilos, reduz a migração de neutrófilos para o tecido infectado, promove eventos trombóticos, e assim, oferece condições de crescimento anaeróbico⁽⁶⁾. A mortalidade por GGE varia entre 67% e 100%, sendo a maioria das mortes dentro de 24h de início do quadro acompanhada de choque e falência de órgãos. Não obstante, casos de GGE com sepse de evolução fulminante são descritos na literatura, sendo o *C. septicum* implicado como o principal agente etiológico^(1,2).

Os fatores predisponentes para gangrena espontânea do hospedeiro incluem carcinoma de cólon, diverticulite, cirurgia gastrointestinal, leucemia, doenças linfoproliferativas, quimioterapia, radioterapia e, mais recentemente, a síndrome da imunodeficiência adquirida^(2,4-7). Neutropenia cíclica, congênita ou adquirida também é fortemente associada a um aumento da incidência de GGE devido ao *C. septicum*, e em tais casos, enterocolite necrosante, tífite, ou ileíte distal são comumente encontrados⁽¹⁾. Estas doenças gastrointestinais permitem a translocação de bactérias para a corrente sanguínea e, conseqüentemente, há sementeira muscular e o aerotolerante *C. septicum* pode proliferar causando mionecrose⁽¹⁾. Ainda, neste caso

apresentou-se a síndrome mielodisplásica como fator predisponente relacionado às doenças imunossupressoras.

Uma vez que estas infecções não são associadas com trauma, o diagnóstico no início do curso pode ser difícil. Índícios clínicos para o diagnóstico incluem dor, infecção dos tecidos moles rapidamente progressivas, o gás no tecido e hemocultura positiva. Vale a nota de que com a coleta de um volume adequado de sangue, a maioria dos organismos causadores de bacteremia e/ou fungemia (> 90%) pode ser detectada dentro das 24-36h de incubação. Garantia de qualidade e evitar a contaminação das hemoculturas devem ser ressaltadas quando coletadas de pacientes críticos, especialmente em unidades de emergência⁸. Apesar de técnicas moleculares ainda não serem sensíveis o suficiente para detectar diretamente os organismos a partir de amostras de sangue dos pacientes, uma ampla gama de novas técnicas podem identificar rapidamente os organismos em hemoculturas positivas. Entretanto, deve-se considerar a possibilidade de detectar o DNA microbiano em hemoculturas negativas ao utilizar tais testes moleculares⁽⁸⁾. No que diz respeito ao diagnóstico à beira do leito, a avaliação e interpretação dos sinais clínicos e sintomas, juntamente com uma variedade de marcadores inflamatórios podem orientar os médicos na tomada de decisão, no entanto, o padrão-ouro para a detecção e prova de uma bacteremia continua sendo a coleta de hemocultura^(8,9).

O triunvirato envolvendo diagnóstico precoce, remoção cirúrgica completa do tecido necrótico e tratamento com antibióticos permanecem o padrão-ouro de atendimento. Em particular, o urgente debridamento cirúrgico minucioso é obrigatório para melhorar a sobrevivência, preservar membros, e prevenir complicações⁽³⁾. Neste caso, o diagnóstico síndrômico foi sugerido pela história clínica da paciente e confirmado pelo exame de imagem. O diagnóstico etiológico para a maioria dos casos não está disponível em curto prazo, sendo indicado iniciar tratamento empírico baseado em patógenos mais prováveis.

Segundo o *guideline* americano para o diagnóstico e tratamento de infecções de pele e tecidos moles, nos pacientes com infecção acompanhada de toxicidade sistêmica deve-se coletar hemocultura, hemograma completo, creatinina, creatinofosfoquinase, bicarbonato, e proteína C-reativa. Nos pacientes com hipotensão e/ou creatinina elevada, baixo nível de bicarbonato de soro, elevado nível de creatinofosfoquinase (2-3 vezes o limite superior da normalidade), marcada neutrofilia com desvio à esquerda, ou um nível de proteína C-reativa > 13 mg/L, a imediata internação deve ser considerada, e um diagnóstico etiológico definitivo perseguido agressivamente por meio de procedimentos como Gram e cultura de aspiração com agulha ou espécimes de biópsia, bem como avaliação cirúrgica para inspeção, exploração e/ou drenagem do local acometido⁽⁹⁾.

A antibioticoterapia para o tratamento da GGE devido ao *C. septicum* deve consistir da combinação de penicilina (3 a 4 milhões de unidades a cada quatro horas por via venosa (IV)) e clindamicina (600 a 900 mg IV a cada 8h) ou tetraciclina (500 mg a cada seis horas IV). Esta abordagem é extrapolada a partir do tratamento da gangrena gasosa traumática devido a *C. perfringens* e é baseada em modelos animais.

Não obstante, outros antibióticos como cloranfenicol, piperacilina, metronidazol, carbapenêmicos, e combinações de

β -lactâmicos com inibidores de β -lactamases (por exemplo, ampicilina-sulbactam) foram ativos contra a maioria dos clostrídios e isso não mudou significativamente nos últimos 10 anos, embora a resistência à clindamicina tenha sido documentada por algumas cepas de *C. perfringens*^(1,3).

Ainda, o uso de oxigênio hiperbárico (HBO) em infecções de tecidos moles causadas por espécies de *Clostridium* é controverso, principalmente devido à falta de dados de ensaios clínicos aleatórios em humanos e resultados divergentes em estudos com animais. Alguns estudos não aleatórios têm relatado bons resultados com a terapia HBO quando combinado com antibióticos e debridamento cirúrgico⁽¹⁾. Uma vez que o *C. septicum* é capaz de crescer em condições aeróbias, a eficácia da HBO para o tratamento da GGE pode ser limitada.

A gangrena espontânea é principalmente associada ao *C. septicum* e ocorre predominantemente em pacientes com neutropenia ou malignidade gastrointestinal, se desenvolvendo na ausência de trauma. O *C. septicum* é a principal causa de gangrena não traumática espontânea.

A GGE é rara, mas geralmente associada com aumento da morbidade e mortalidade se não for tratada em tempo hábil. A combinação de uma história e exame clínico, ao estudo radiológico pode confirmar o diagnóstico e complicações associadas. Todavia, apesar de um elevado índice de suspeição poder melhorar os resultados clínicos, tais infecções progridem tão rapidamente que o óbito pode preceder o diagnóstico. Não obstante, frente ao reconhecimento precoce, o tratamento agressivo, incluindo drenagem aberta ou percutânea e antibióticos parenterais contra clostrídios deve ser prontamente iniciado.

REFERÊNCIAS

1. Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infections. *Anaerobe*. 2012;18(2):254-9.
2. Bryant AE, Stevens DL. Clostridial myonecrosis: new insights in pathogenesis and management. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(5):383-91.
3. Wright WF. Clostridium septicum myonecrosis presenting as an acute painful foot. *Am J Emerg Med*. 2012;30(1):253.e3-5.
4. Johnson S, Driks MR, Tweten RK, Ballard J, Stevens DL, Anderson DJ, et al. Clinical courses of seven survivors of Clostridium septicum infection and their immunologic responses to alpha toxin. *Clin Infect Dis*. 1994;19(4):761-4.
5. Stevens DL, Musher DM, Watson DA, Eddy H, Hamill RJ, Rosen H, et al. Spontaneous, nontraumatic gangrene due to Clostridium septicum. *Rev Infect Dis*. 1990;12(2):286-96.
6. Flores-Díaz M, Alape-Girón A. Role of Clostridium perfringens phospholipase C in the pathogenesis of gas gangrene. *Toxicon*. 2003;42(8):979-86.
7. Nadisauskiene RJ, Kliucinskas M, Vitkauskiene A, Minkauskiene M, Vaitkiene D. Puerperal Clostridium perfringens sepsis in a patient with granulocytopenia. *Gynecol Obstet Invest*. 2008;65(1):32-4.
8. Riedel S, Carroll KC. Blood cultures: key elements for best practices and future directions. *J Infect Chemother*. 2010;16(5):301-16.
9. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1373-406. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1830. *Clin Infect Dis*. 2006;42(8):1219. Dosage error in article text.

Linfoma não-Hodgkin de células T envolvendo a cavidade oral em paciente com o vírus da imunodeficiência humana positivo. Relato de caso*

T-cell Non-Hodgkin lymphoma of the oral cavity in human acquired virus-positive patient. Case report

Cristiane Marcos Soares Dias Ferreira¹, Nice Guimarães de Oliveira Souza¹, Flaviane Maria Tostes¹, Leonardo Gonçalves Bedram², Natália Nolasco Segheto²

*Recebido do Hospital João Penido, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Juiz de Fora/MG, Brasil.

RESUMO

Linfoma não-Hodgkin (LNH) é uma das complicações oncológicas mais frequentes em portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). O risco de desenvolvimento do Linfoma não-Hodgkin nos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) está diretamente relacionado à imunossupressão crônica, sendo particularmente mais frequentes nos paciente com baixa contagem de CD4. O objetivo deste estudo foi relatar o caso de Linfoma não-Hodgkin de células T em cavidade oral, em paciente com o vírus da imunodeficiência humana positivo, enfatizando a sua importância clínica e a necessidade do diagnóstico precoce especialmente em pacientes com SIDA. Paciente do sexo feminino, 38 anos, sabidamente HIV positivo, sem tratamento antirretroviral, apresentando tumoração extensa, vegetante, friável, de bordos irregulares, dolorosa em palato duro, acompanhada de linfadenomegalia à direita. Realizada biópsia da lesão e estudo imuno-histoquímico com resultado de linfoma não-Hodgkin de células T. Foi iniciado tratamento específico para HIV e encaminhamento para centro onco-hematológico especializado. O caso relatado reflete rara manifestação de Linfoma não-Hodgkin em cavidade oral, em paciente com o vírus da imunodeficiência humana positivo, reforçando sua importância clínica e a necessidade do diagnóstico precoce, a fim de diminuir a morbimortalidade e melhorar seu reconhecimento clínico.

Descritores: Síndrome de imunodeficiência adquirida/complicações; Linfoma não-Hodgkin/etiologia; Linfócitos T; Humanos; Feminino; Adulto; Relatos de casos.

ABSTRACT

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is one of the most common cancer complications in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The risk of developing NHL in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients is directly related to chronic immunosuppression, and particularly more frequent in patients with low CD4 count. The aim of this study was to report the case of T-cell NHL in the oral cavity in HIV-infected patients, emphasizing its clinical importance and necessity of early diagnosis especially in patients with AIDS. Thirty-eight-year-old female patient, HIV-positive, without antiretroviral treatment, showing extensive, vegetative, friable, of ragged edges, painful tumor on hard palate, accompanied by lymphadenomegaly on the right side. Biopsy of the lesion, and immunohistochemical study were performed with result of T-cell non-Hodgkin lymphoma. Treatment was started specifically for HIV, and patient was referred to a specialized oncohematological center. The related case reflects a rare manifestation of non-Hodgkin lymphoma in the oral cavity in HIV-positive patient, reinforcing its clinical importance and necessity of early diagnosis in order to decrease morbidity and mortality and improve its clinical recognition.

Keywords: Acquired immunodeficiency syndrome/complications; Lymphoma, non-Hodgkin/etiology; T-lymphocytes; Humans; Female; Adult; Case reports.

INTRODUÇÃO

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) são doenças malignas clonais que resultam de mutações na célula linfóide progenitora. A célula maligna possui fenótipo de célula B, T ou NK (*natural killer*), como determinado por imunofenotipagem e/ou estudos de rearranjo gênico⁽¹⁾.

Vários estudos tem associado o aumento da incidência de linfomas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras infecções virais, tratamentos imunossupressores e fatores ambientais, incluindo exposição a pesticidas e solventes⁽¹⁾.

O risco aumentado de desenvolvimento do LNH nos pacientes infectados pelo HIV está diretamente relacionado à imunossupressão crônica, sendo particularmente mais frequentes nos paciente com contagem de CD4 menor que 50/mm³⁽²⁾.

1. Hospital Regional João Penido, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Juiz de Fora, MG, Brasil.

2. Universidade Presidente Antônio Carlos, Faculdade de Medicina. Juiz de Fora, MG, Brasil.

Apresentado em 03 de julho de 2012.

Aceito para publicação em 22 de julho de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Natália Nolasco Segheto
Rua Sargento Cunha n° 540/205 – Bandeirantes
36047-010 Juiz de Fora, MG, Brasil.
Fone: (32) 9903-1022
E-mail: nataliasegh@hotmail.com

O LNH é a segunda neoplasia mais comum nos pacientes infectados pelo HIV. Uma vez que o risco em pacientes soropositivos é aproximadamente 60 a 100 vezes superior ao da população soronegativa⁽²⁻⁵⁾.

Essa neoplasia surge em todos os grupos de exposição para infecção por HIV, abrangendo todas as idades e diferentes países, com semelhantes características epidemiológicas e clinico-patológicas, com predomínio em sexo masculino de raça branca⁽³⁾.

Aproximadamente um terço do LNH surge em tecidos diferentes dos linfonodos e, por esta razão, eles são chamados de linfomas extranodais. Nos pacientes HIV positivos, esses linfomas apresentam alto grau de malignidade e acometem principalmente o sistema nervoso central^(1,4).

O LNH é a segunda neoplasia mais prevalente na região de cabeça e pescoço, representando cerca de 50% dos casos. Na cavidade oral, representa menos de 5% de todas as malignidades e, aproximadamente, 85% das lesões envolvem as tonsilas e a região posterior do palato⁽⁶⁾.

O objetivo deste estudo foi descrever um caso de LNH de células T, extranodal, com acometimento de palato duro, em paciente HIV positivo, sem tratamento antirretroviral.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 38 anos, do lar, sabidamente HIV positivo desde 1997, em tratamento específico, tendo abandonado há 5 anos. Foi encaminhada ao Hospital Regional Dr. João Penido, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), com quadro de emagrecimento e lesão tumoral vegetante em palato, há 2 meses. Tabagista inveterada. Apresentava-se estável hemodinamicamente, afebril, com linfonodo palpável em região cervical à direita elástico e indolor. Tumoração extensa, vegetante, friável, de bordos irregulares, dolorosa em palato duro, à direita. Exames laboratoriais mostravam anemia macrocítica e leucócitos globais diminuídos ($3700/\text{mm}^3$, com 48% de linfóci-

tos e 41% de segmentados), plaquetas normais; eletrólitos, função renal e hepática, ultrassonografia de abdômem e radiografia de tórax sem alterações. Carga viral de HIV de 188236 cópias; $\text{CD4 } 268 /\text{mm}^3$; $\text{CD8: } 956/\text{mm}^3$.

Foi realizada biópsia da lesão, com retirada de fragmentos mostrando, em análise histopatológica, processo ulceroso com espessura crosto-fibrino-necrótica; base da lesão com linfócitos atípicos, nucleolados, com frequentes figuras de mitose. Estudo imuno-histoquímico com resultado de LNH de células T.

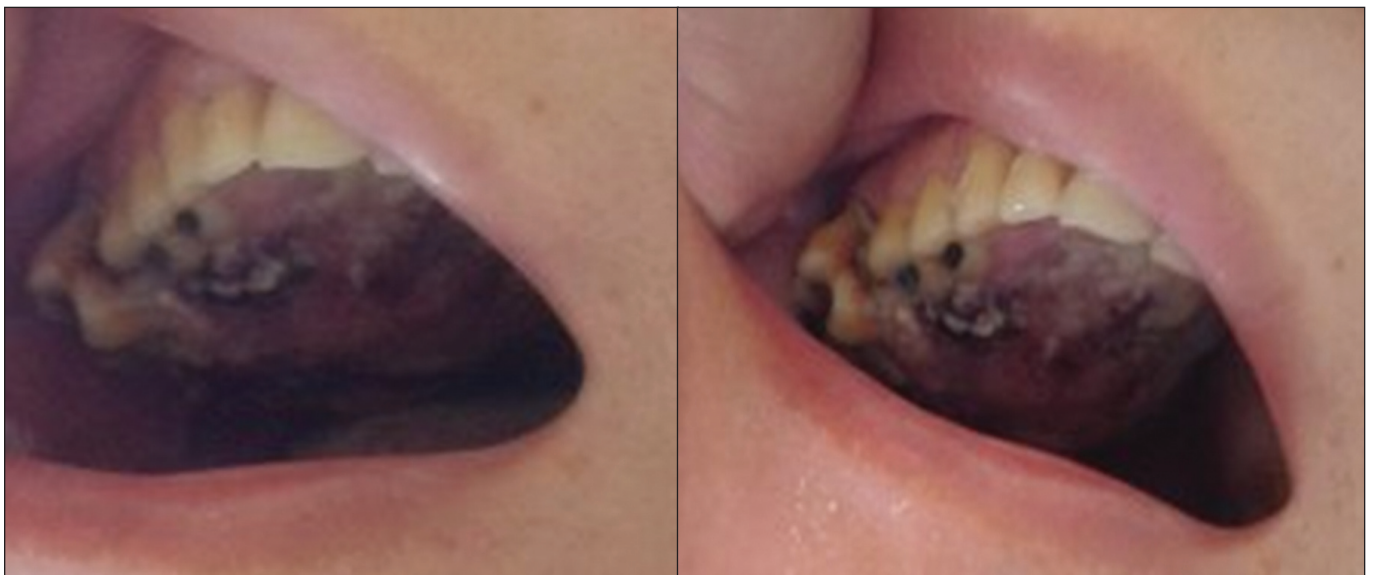
O tratamento com antirretrovirais foi iniciado logo no início da internação. Com o diagnóstico firmado, a paciente foi encaminhada para um hospital de tratamento oncológico para terapêutica específica (Figuras 1 e 2).

DISCUSSÃO

Na cavidade oral, o LNH representa menos de 5% de todas as malignidades orais e, aproximadamente, 85% dessas lesões envolvem as tonsilas e a região posterior do palato, corroborando com o caso relatado, no qual a localização anatômica foi o palato⁽⁶⁾.

Em um estudo realizado por Silva em 2003, que avaliou a relação de LNH e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), verificou-se maior prevalência de linfoma em pacientes do sexo masculino e a faixa etária mais acometida entre 30 e 49 anos, sendo esta última coerente com o relato. Quanto ao tipo histológico, verificou-se maior prevalência de linfoma difuso de grandes células B alto grau. Quando se trata de NHL de células T, os locais mais acometidos foram o seio maxilar com invasão óssea e acometimento da medula óssea. O presente estudo apresentou uma lesão oral causada por LNH de células T, ou seja, trata-se rara manifestação tanto pelo tipo histológico quanto pela localização anatômica dessa doença em pacientes HIV positivos.

Gasparin e col. estudaram a prevalência e fatores de risco associados às manifestações bucais em pacientes com HIV, foi constatado que alguns fatores, quando presentes podem contribuir



Figuras 1 e 2 – Aspecto clínico da lesão exibindo úlcera em palato duro.

para o desenvolvimento precoce dessas lesões bucais tais como, linfócitos T-CD4 abaixo de 200 células/mm³, carga viral elevada, xerostomia, higiene bucal precária e uso de tabaco. No caso em questão, a paciente HIV positivo é uma fumante inveterada, não era aderente ao tratamento antirretroviral, apresentando alta carga viral e baixa contagem de CD4, favorecendo o acometimento bucal desta neoplasia.

O tratamento destes pacientes é complicado pela SIDA adjacente. As estratégias mais intensivas são feitas nos pacientes com linfomas não relacionados com infecção pelo HIV, uma vez que estas podem ser pouco toleradas; entretanto os pacientes com SIDA avançada podem obter benefícios significativos destas abordagens. As características de prognóstico reservado são doenças extranodais, contagem de CD4 abaixo de 100/mm³⁽⁷⁾.

No caso em questão foi instituído tratamento com antirretrovirais e as profilaxias primárias precocemente.

CONCLUSÃO

O presente relato enfatiza a importância clínica e a necessidade de seu diagnóstico precoce por se tratar de uma doença de alta mortalidade. Com isso, torna-se imprescindível a sua divulgação para facilitar seu reconhecimento na prática clínica e instituição de tratamento precoce, a fim de diminuir sua morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Neto MM, Jalil EM, Araújo IB. Linfomas não-Hodgkin extranodais em Salvador-Bahia: Aspectos clínicos e classificação histopatológica segundo a OMS-2001. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(1):36-40.
2. Marques A, Masur H. Aids: manifestações clínicas, In: Veronesi R, Focaccia R, editores. *Tratado de infectologia.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2010. p. 99-121.
3. Silva M. Linfomas não-Hodgkin e SIDA. *Med Int [Internet].* 2003 [citado 2010 Mar 2];10(4). Disponível em: <http://www.spmi.pt/revista/vol10/vol10-n4-179-184.pdf>
4. Chiattonne CS. Linfoma Não-Hodgkin, In: Lopes AC, (editor). *Tratado de Clínica Médica.* 2ª ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 2124-42.
5. Pereira J, Hallack Neto AE, Pracchia. F, Alcantara A, Maurino BB, Dorliac-Llacer PE, et al. Quimioterapia associada à terapia anti-retroviral de alta eficácia no tratamento dos linfomas não-Hodgkin agressivos relacionados à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(3):177-82.
6. Farias JG, Meirelles MM, Freitas TM, Carneiro GG. Linfoma não-Hodgkin de células T em cavidade oral: relato de caso. *Rev Bras Odontol.* 2009;66(4):122-6.
7. Gasparin AB, Ferreira FV, Danesi CC, Mencoza-Sassi RA, Silveira J, Martinez AM, et al. Prevalência e fatores associados às manifestações bucais em pacientes HIV positivos atendidos em cidade sul-brasileira. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(6):1307-15.

Hiperaldosteronismo primário simulando polimiosite. Relato de caso*

Primary aldosteronism simulating polymyositis. Case report

Danielle Alves Brandão¹, Débora Borges Martins Ferreira¹, Danilo de Oliveira Tavares¹, Melina de Carvalho Sapi¹, João Marcelo Bazzarella Gomes Costa¹

*Recebido do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

O hiperaldosteronismo primário (HP) é causa potencialmente curável de hipertensão. A maioria dos pacientes desenvolve sinais e sintomas típicos (hipertensão refratária, hipocalemia e alcalose metabólica), porém, alguns casos podem ter apresentações especiais como a miopatia hipocalêmica que pode simular polimiosite, tornando o diagnóstico mais difícil. O objetivo deste estudo foi relatar um caso raro de hiperaldosteronismo primário associado à rhabdomiólise por hipocalemia simulando polimiosite. Paciente do sexo feminino, 44 anos, com hipertensão de difícil controle a 10 anos, apresentando episódios intermitentes de fraqueza simétrica de cinturas escapular e pélvica associada à mialgia difusa e intensa. Durante a internação foi feito o diagnóstico de HP, adenoma unilateral, e submetida à adrenalectomia videolaparoscópica, com controle dos níveis pressóricos no seguimento ambulatorial. O hiperaldosteronismo primário pode apresentar-se de forma semelhante à polimiosite; assim, em pacientes hipertensos e com episódios de fraqueza ou mialgia de repetição é um importante diagnóstico diferencial a ser considerado.

Descritores: Hiperaldosteronismo/diagnóstico; Aldosterona; Hipopotassemia; Polimiosite; Diagnóstico diferencial; Humanos; Feminino; Adulto; Relatos de casos.

ABSTRACT

Primary aldosteronism (PA) is a potentially curable cause of hypertension. Most patients develop typical signs and symptoms (nonresponsive hypertension, hypokalemia and metabolic alkalosis); however, some cases may have special presentations, such as hypokalemic myopathy which can simulate polymyositis making the diagnosis more difficult. The objective of this study was to report a rare case of primary aldosteronism associated with rhabdomyolysis due to hypokalemia simulating polymyositis. Forty-four-year-old female patient, with hard-to-control hypertension for 10 years, presenting with intermittent episodes of symmetrical weakness of pelvic and shoulder girdles associated with intense and diffuse myalgia. During admission the diagnosis of PA, unilateral adenoma, was made and she underwent laparoscopic adrenalectomy with control of blood pressure during follow-up. PA may present similarly to polymyositis; therefore, in patients with hypertension and repeated episodes of weakness or myalgia, it is an important diagnosis to be considered.

Keywords: Hyperaldosteronism/diagnosis; Aldosterone/secretion; Hypokalemia; Polymyositis; Diagnosis, differential; Humans; Female; Adult; Case reports.

INTRODUÇÃO

O hiperaldosteronismo primário (HP) é uma doença em que tumores ou hiperplasia da zona glomerulosa do córtex adrenal causam produção excessiva e autônoma de aldosterona, independente da estimulação fisiológica pelo sistema renina-angiotensina. A consequência é a elevação dos níveis de aldosterona, que por retroalimentação negativa, inibem a atividade de renina plasmática (hiporreninemia). O adenoma produtor de aldosterona ou aldosteronoma (síndrome de Conn) é responsável por 65% a 70% dos casos, enquanto a hiperplasia adrenal idiopática contribui com 25% a 30% dos casos. O excesso de aldosterona promove, no segmento cortical do túbulo coletor, a reabsorção de sódio, levando à hipervolemia e consequente hipertensão arterial, e também aumenta a excreção de potássio e hidrogênio, resultando em hipocalemia e alcalose metabólica (características marcantes da síndrome).

O HP apresenta um quadro clínico baseado em hipertensão arterial e fraqueza muscular. Podem ocorrer episódios súbitos de paralisia muscular hiporreflexa, bem como distúrbios de concentração urinária (diabetes *insipidus* nefrogênico ou nefropatia hipocalêmica) resultando em poliúria e polidipsia.

A abordagem diagnóstica compreende: (1) avaliação bioquímica do hiperaldosteronismo, e posteriormente, (2) diferenciação entre um adenoma ou hiperplasia adrenal. A primeira etapa é feita através da dosagem de aldosterona plasmática (AP) e da atividade de renina plasmática (ARP). A partir destes resultados, verifica-se a relação AP/ARP: valores entre 25 e 30 indicam provável HP.

1. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Pedro Ernesto. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Apresentado em 13 de fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 08 de julho de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dr. João Marcelo Bazzarella Gomes Costa
Av. Oswaldo Cruz 95/109 – Flamengo
22250-060 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Email: jmbazza@gmail.com

Outros exames podem ser realizados para auxiliar o diagnóstico: teste de infusão de volume, teste de supressão com captopril e teste com fludrocortisona. Confirmado o diagnóstico bioquímico, deve-se solicitar a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) ou a ressonância nuclear magnética (RNM) de adrenais para a diferenciação entre adenoma e hiperplasia. Nos casos em que a TCAR não consegue diagnosticar o tumor ou em pacientes com hiperplasia bilateral pode-se usar a técnica de dosagem da aldosterona em veias renais.

O tratamento é definido conforme a etiologia: se adenoma adrenal, realiza-se adrenalectomia; se hiperplasia adrenal, a escolha é a terapia farmacológica com espironolactona.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso raro de hiperaldosteronismo primário associado à rabdomiólise por hipocalcemia simulando polimiosite.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 44 anos, negra, técnica de enfermagem, hipertensa de difícil controle há 10 anos apesar do uso regular de hidroclorotiazida (25 mg/d), losartana (200 mg/d), atenolol (50 mg/d) e nifedipino retard (40 mg/d), foi encaminhada ao ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) com suspeita diagnóstica de polimiosite. Queixava-se de “dor no corpo”; relatava, em dezembro/2010, episódio de fraqueza simétrica de cinturas pélvica e escapular, associada à mialgia difusa e intensa com início rápido, evoluindo com dificuldade para deambular e sustentar a cabeça. Em 2 semanas os sintomas remeteram espontaneamente. Na ocasião, fez uso de anti-inflamatório não esteroide (AINE) por 2 semanas. Em maio/2011 houve retorno dos sintomas, porém predominantemente na cintura pélvica. Negava uso de estatinas e corticoide, infecção viral ou bacteriana conhecida no período. Trouxe os seguintes exames: potássio sérico de 2,0 mEq/L (3,5 - 5,5 mEq/L), CPK: 12.983 U/L (40-160 U/L), aldolase 88,9 U/L (até 7,6 U/L) e LDH 1.361 U/L (230-460 U/L). Solicitada internação na enfermaria de Clínica Médica, para melhor investigação do caso. O exame físico mostrava hipertensão arterial (180/100 mmHg em ambos os braços); apresentava marcha atípica, força muscular grau IV/V nos compartimentos proximais dos membros inferiores e superiores e força muscular distal e cervical V/V, dor difusa à palpação muscular (sem atrofia muscular), sensibilidade tátil preservada, reflexos profundos reduzidos globalmente com cutâneo plantar em flexão (bilateralmente) e pares cranianos sem alterações. Restante do exame físico normal. Os exames laboratoriais mostravam CPK: 2.400 U/L, LDH: 1.021 U/L, AST: 198 U/L (até 31), K⁺: 2,0, Na⁺: 138 (136-146) e hormônio estimulador da tireoide (TSH) de 1,14 µg/mL com T4L de 1,54 µg/mL (normais). Gasometria arterial com alcalose metabólica. A função renal era normal. Foram realizados eletrocardiograma (ritmo sinusal com presença de onda U), eletroneuromiografia (padrão miopático) e fundo de olho (normal). Autoanticorpos (FAN, FR, Anti-Ro e Anti-La, Anti-RNP) não reagentes, sorologia negativa para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pesquisa de hepatites virais mostrando apenas anti-HBs reagente. Urina de 24h com nível aumentado de K⁺: 710 mEq (26-123). Diante do quadro clínico-laboratorial foi levantada a hipótese de hiperaldosteronismo.

Realizou-se a dosagem de atividade de renina plasmática (posição supina): 0,11 ng/mL/h (0,4-1,9 ng/mL/h) e aldosterona sérica (posição ortostática): 985 µg/mL (35-275 µg/mL). Estudo radiológico (Figuras 1 e 2) demonstrou imagem nodular hipodensa em adrenal esquerda, com 2,8 x 2,0 cm de diâmetro, sugestiva de adenoma e Doppler de artérias renais sem sinais de estenose. Com isso, concluiu-se o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário. Neste momento, associada à reposição de K⁺ já em curso, foi iniciada espironolactona (25 mg/dia).

Com o início do tratamento houve melhora completa da fraqueza muscular e da mialgia, normalização dos exames laboratoriais (Tabela 1) além de bom controle pressórico com espironolactona. Feito contato e apresentado o caso ao serviço de Cirurgia Geral, que optou pela realização de adrenalectomia esquerda videolaparoscópica. Análise histopatológica da peça cirúrgica compatível com adenoma. Recebeu alta assintomática e segue em acompanhamento ambulatorial com a Clínica Médica, mantendo bom controle da pressão arterial.

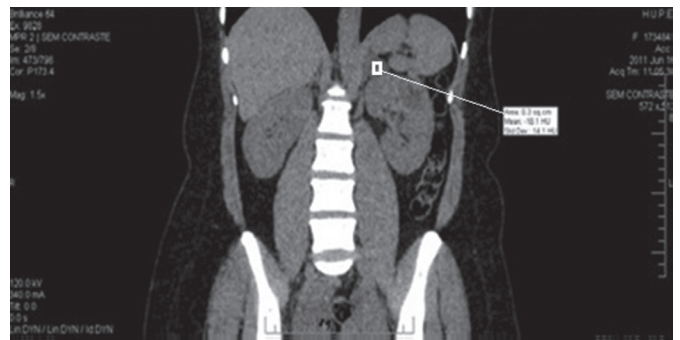


Figura 1 – Tomografia de abdômen em corte coronal, mostrando imagem nodular hipodensa em adrenal esquerda, medindo 2,8 x 2,0 cm, sugestiva de adenoma (sinalizado em branco).

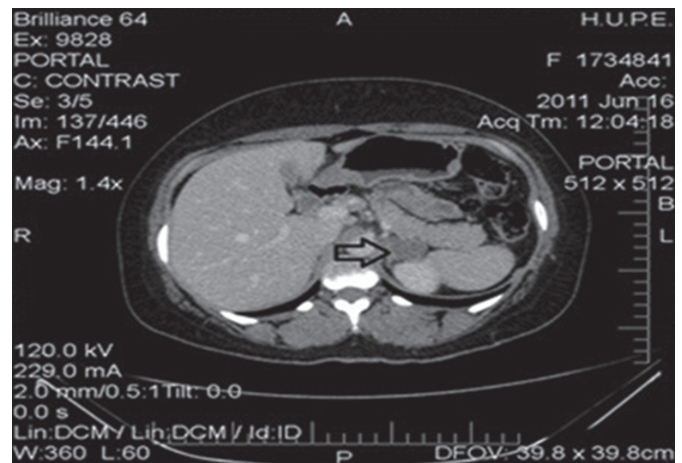


Figura 2 – Tomografia de abdômen, vista em corte transverso, mostrando imagem sugestiva de adenoma em adrenal esquerda (seta).

Tabela 1 – Comparação dos exames laboratoriais ao longo da internação.

	Admissão	Alta
CPK (VR: 40-160UL)	12.983	79
Aldolase (VR: até 7,6U/L)	88,9	4,4
AST / ALT (VR: até 30/30U/L)	183/98	16/19
LDH (VR: 230-460U/L)	1.361	479
K (VR: 3,5-55mEq/L)	2,0	4,7

DISCUSSÃO

O hiperaldosteronismo primário tem sua primeira descrição feita por Jerome W. Conn, em 1955, em uma mulher de 34 anos com hipertensão arterial, paralisia intermitente, hipocalemia e alcalose metabólica. A doença, assim como visto em seu primeiro relato, é caracterizada tipicamente por hipertensão resistente, hipocalemia e alcalose metabólica, associados à atividade de renina plasmática reduzida e produção excessiva de aldosterona⁽¹⁾. Por ser uma causa potencialmente curável de hipertensão, principalmente quando causada por um adenoma adrenal, seu diagnóstico é essencial. Com o advento da dosagem de aldosterona plasmática (AP) e da atividade de renina plasmática (ARP) como testes de rastreio, tem-se demonstrado que o HP não é uma causa tão rara de hipertensão⁽²⁻⁵⁾. Entretanto, a real prevalência desta doença não é conhecida porque sua detecção depende, primariamente, do nível de suspeição do médico frente ao quadro clínico do paciente⁽⁶⁻⁹⁾. A maioria dos pacientes desenvolve sinais e sintomas típicos (hipertensão refratária, hipocalemia e alcalose metabólica) e são mais facilmente diagnosticados. Porém, alguns casos podem ter apresentações especiais como a miopatia hipocalêmica (MH), que pode simular polimiosite (PM) clínica e histologicamente⁽¹⁰⁾, tornando o diagnóstico mais difícil. Hipocalemia em pacientes com HP pode causar fraqueza muscular grave, parestesia, tetania, ou paralisia; mais importante, é claro, a hipocalemia pode induzir rbdomiólise importante nestes pacientes⁽¹¹⁻¹⁷⁾. Poucos casos de HP, principalmente relacionados à miopatia hipocalêmica, têm sido descritos: revisão de literatura dos últimos 10 anos identificou apenas sete casos na China, por exemplo⁽¹⁸⁻²³⁾. No caso relatado, apesar dos episódios de fraqueza e mialgia, que poderiam sugerir paralisia hipocalêmica ou rbdomiólise induzida por hipocalemia, a paciente recebeu o diagnóstico de hipertensão essencial e não foram investigadas causas de hipertensão secundária até o momento da internação. Sendo assim, quando sintomas típicos de polimiosite e hipocalemia severa estão presentes, MH deve ser considerada; hipertensão associada sugere o diagnóstico de miopatia hipocalêmica induzida pelo HP.

CONCLUSÃO

O HP é uma causa potencialmente curável de hipertensão arterial. Clinicamente, pode se apresentar de forma semelhante à polimiosite. Desta forma, em pacientes hipertensos e com episódios de fraqueza ou mialgia de repetição, como no caso descrito, torna-se um importante diagnóstico diferencial a ser considerado.

REFERÊNCIAS

- Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955;45(1):3-17.
- Gordon RD. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet.* 1994;344(8917):240-3. Comment in: *Lancet.* 1994;344(8926):883-4.
- Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens.* 2004;22(5):863-9. Comment in: *J Hypertens.* 2004 ;22(10):2038-9; author reply 2039; *J Hypertens.* 2004;22(10):2040-2; *J Hypertens.* 2004;22(10):2039-40; author reply 2040.
- Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(3):114-9.
- Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2489-94.
- Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med.* 1998;339(25):1828-34.
- Nishikawa T, Saito J, Omura M. Prevalence of primary aldosteronism: should we screen for primary aldosteronism before treating hypertensive patients with medication? *Endocr J.* 2007;54(4):487-95.
- Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet.* 1999;353(9161):1341-7.
- Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet.* 1999;353(9146):40. Comment in: *Lancet.* 1999;353(9157):1013; author reply 1014.
- Tang YC, Wang SK, Yuan WL. Primary aldosteronism simulating polymyositis. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1529-33.
- Makita T, Hosaka H, Yamamoto K. A case of primary aldosteronism presented with systemic myalgia due to rhabdomyolysis. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 2004;80:173.
- Atsumi T, Ishikawa S, Miyatake T, Yoshida M. Myopathy and primary aldosteronism: electronmicroscopic study. *Neurology.* 1979;29(10):1348-53.
- Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatol.* 1993;5(6):725-31.
- Dominic JA, Koch M, Guthrie GP Jr, Galla JH. Primary aldosteronism presenting as myoglobinuric acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1978;138(9):1433-4.
- Mahdyoon H, Mermiges DN, Wisgerhof M. Conn's syndrome with rhabdomyolysis mimicking deep vein thrombophlebitis. *South Med J.* 1990;83(3):346-7.
- Ozgun B, Kursat S. Hypokalemic rhabdomyolysis aggravated by diuretics complicating Conn's syndrome without acute renal failure. *Clin Nephrol.* 2002;57(1):89-91.
- Goto A, Takahashi Y, Kishimoto M, Minowada S, Aibe H, Hasuo K, et al. Primary aldosteronism associated with severe rhabdomyolysis due to profound hypokalemia. *Intern Med.* 2009;48(4):219-3.
- Hou Q, Wang Y, Pei J. One case of primary aldosteronism complicated with severe skeletal muscle injury. *Chinese J Intern Med.* 2004;43:144.
- Wang D, Lao LF, Huang JQ. Primary aldosteronism complicated with elevated muscle enzymes. *Clin Misdiagnosis Mistherapy.* 2007;20(1):82-3.
- Lu YH. Two cases of primary aldosteronism simulating primary polymyositis. *Chinese J Rheumatol.* 2005;9:635-6.
- Li M, Zhao JM, Liu FX, et al. One case of primary aldosteronism simulating polymyositis. *Chinese J Postgrad Med.* 2006;29(1):77.
- Chen XP, Li Q, Li KH. Increased cardiac muscle enzymes induced by primary aldosteronism: a case report. *J Clin Cardiol.* 2003;19(4):185.
- Zhang RF, Sun XL, Wen Q. Primary aldosteronism simulating polymyositis. *Clin Misdiagnosis Mistherapy.* 2010;23(1):73-4.

Tuberculose endobrônquica simulando neoplasia. Relato de caso*

Endobronchial tuberculosis simulating neoplasm. Case report

João Antônio Pimenta de Carvalho¹, Farley Carvalho Araújo², Joyce Marques de Almeida², Ana Luisa Gomes Mendes³, João Paulo Carvalho Araújo³

*Recebido do Hospital Universitário Clemente de Faria. Montes Claros, MG. Brasil.

RESUMO

Tuberculose endobrônquica (TE) é definida como uma inflamação específica da árvore traqueobrônquica causada pelo bacilo da tuberculose (TB) e se desenvolve como complicação dessa doença. Trata-se de entidade patológica de curso clínico variável e com peculiaridades em relação ao seu tratamento e suas complicações. O objetivo deste estudo foi descrever um caso de tuberculose endobrônquica cujas manifestações broncoscópicas assemelhavam-se a neoplasia pulmonar, além de permitir revisão bibliográfica sobre o tema. Paciente do sexo masculino, 65 anos, casado, lavrador, apresentando tosse com expectoração do tipo mucosa, dispnéia, perda ponderal, astenia e hiporexia, além de quadro mal especificado de disfagia, principalmente para sólidos. Apresentou, em radiografia de tórax, moderado derrame pleural em hemitórax esquerdo e infiltrado pulmonar com padrão acinar bilateralmente. Tabagista em abstinência. Etilismo crônico. À fibrobroncoscopia: lesão vegetante em brônquio principal esquerdo sugerindo câncer de esôfago invasivo e lesão em traqueia. Endoscopia digestiva alta sem alterações. Biópsias de traqueia e brônquio esquerdo mostrando processo inflamatório crônico granulomatoso com necrose de caseificação, sugestivo de bacilo da tuberculose. Foi iniciado esquema padrão para tratamento de bacilo da tuberculose pulmonar, com melhora gradativa dos sintomas. A tuberculose endobrônquica pode ser encontrada relacionada à forma pulmonar do bacilo da tuberculose, e os achados clínicos podem variar de inespecíficos a intensas manifestações de obstrução das vias aéreas secundária a estenose brônquica. É preciso que o profissional de saúde esteja atento à investigação de disfagia e que não se esqueça de colocar a tuberculose endobrôn-

quica como diagnóstico diferencial entre as disfagias associadas a sintomas respiratórios.

Descritores: Broncoscopia; Broncopatias/diagnóstico; Antituberculosos/uso terapêutico; Transtornos de deglutição; Tuberculose pulmonar/diagnóstico; Humanos; Masculino; Meia-idade; Relatos de casos.

ABSTRACT

Endobronchial tuberculosis (ET) is defined as a specific inflammation of the tracheobronchial tree caused by the tuberculosis bacillus, and develops as a complication of this disease. It is a disease entity with variable clinical course and some peculiarities regarding its treatment and complications. The objective of this study was to describe a case of endobronchial tuberculosis whose bronchoscopic manifestations resembled lung cancer, and to allow a review of the literature on the subject. Male patient, 65 years old, married, farmer, showing cough with mucus, dyspnea, weight loss, asthenia and hyporexia, as well as a poorly specified case of dysphagia, especially for solids. On chest radiograph he showed moderate pleural effusion in the left hemithorax and pulmonary infiltrate with acinar pattern bilaterally. Smoker in abstinence. Chronic alcoholism. In fiberoptic bronchoscopy: a vegetative lesion in the left main bronchus suggesting invasive cancer of the esophagus and lesion on trachea. No alterations at upper endoscopy. Biopsies of the trachea and left bronchus showing chronic granulomatous inflammatory process with caseous necrosis, suggestive of tuberculosis. Standard regimen was initiated for the treatment of pulmonary tuberculosis, with gradual improvement of symptoms. Endobronchial tuberculosis can be found related to the pulmonary form of tuberculosis, and clinical findings can vary from nonspecific to severe manifestations of airway obstruction secondary to bronchial stenosis. It is necessary that health professionals are aware of the investigation of dysphagia and do not forget to put endobronchial tuberculosis as a differential diagnosis among dysphagias associated with respiratory symptoms.

Keywords: Bronchoscopy; Bronchial diseases/diagnosis; Antitubercular agents/therapeutic use; Deglutition disorders; Tuberculosis, pulmonary/diagnosis; Humans; Male; Middle aged; Case reports.

INTRODUÇÃO

A tuberculose permanece um imenso problema global de saúde pública e é a segunda causa de morte ao redor do mundo (atrás apenas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana) por um único agente infeccioso⁽¹⁾.

Tuberculose endobrônquica (TE) é definida como inflamação

1. Universidade Estadual de Montes Claros, Faculdade de Medicina, Hospital Universitário Clemente de Faria. Montes Claros, MG, Brasil.

2. Hospital Universitário Clemente de Faria. Montes Claros, MG, Brasil.

3. Universidade Estadual de Montes Claros. Montes Claros, MG, Brasil.

Apresentado em 31 de julho de 2012

Aceito para publicação em 26 de novembro de 2012.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dra. Ana Luisa Gomes Mendes

Rua Botafogo, 852-A – Bairro Maracanã

39403-073 Montes Claros, MG, Brasil.

E-mail: analugomesmendes@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

específica da árvore traqueobrônquica causada pelo bacilo da tuberculose (TB) e se desenvolve como complicação dessa doença, embora sua exata patogênese não seja completamente compreendida^(2,3). Essa entidade era relativamente comum antes do advento do tratamento efetivo⁽²⁾.

A TE é incomum na população adulta, estando mais frequentemente relacionada à forma pulmonar primária observada na infância^(4,5).

Trata-se de um problema de saúde pública por que: (1) seu diagnóstico é frequentemente tardio; (2) estenose brônquica pode desenvolver-se como uma séria complicação a despeito de quimioterapia antituberculosa efetiva e (3) porque a TE é frequentemente confundida com asma ou neoplasia pulmonar^(3,6-8).

Seu curso clínico é variável porque, além de muitos mecanismos patogênicos possíveis, existem interações variáveis entre a micobactéria, imunidade do hospedeiro e os fármacos antituberculosos^(3,9). Existem peculiaridades em relação ao tratamento (uso de corticosteroides) e ao manuseio das complicações (ressecção a laser, eletrocirurgia, *stent*) que também devem ser debatidas².

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de TE cujas manifestações broncoscópicas assemelhavam-se a neoplasia pulmonar, além de permitir revisão bibliográfica sobre o tema.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 65 anos, casado, lavrador, atendido no serviço hospitalar com relato de tosse com expectoração do tipo mucosa, dispneia aos médios esforços, perda ponderal, astenia e hiporexia há aproximadamente sete meses. Sem febre. Queixava-se, deveras, de disfagia do tipo transferência, principalmente para sólidos. Ainda que houvesse ingestão de sólidos e líquidos, houve redução da frequência e do volume das refeições. Há um mês procurou o serviço médico, quando realizou radiografia de tórax, a qual evidenciou moderado derrame pleural em hemitórax esquerdo e infiltrado pulmonar com padrão acinar e de limites mal definidos, em ambos os pulmões.

Tabagista em abstinência há três meses (28 anos/maço). História de etilismo crônico. Sem história de contato com TB.

Ao exame físico, encontrava-se com estado geral preservado, anictérico, acianótico, normocorado, hidratado, afebril. Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos, bulhas normofonéticas e sem sopros; aparelho respiratório: murmúrio vesicular diminuído em pulmão direito, estertores crepitantes discretos em terço médio do pulmão esquerdo; abdômen: livre, sem visceromegalias; ruídos hidroaéreos presentes.

Exames laboratoriais revelavam: hemácias: 4.540.000/mm³, hemoglobina: 12,4 g%, hematócrito: 37%, global de leucócitos: 11.600/mm³ com 82% de segmentados, 10% de linfócitos típicos e 8% de monócitos. Plaquetas de 363.000/mm³. VHS: 85 mm, PCR: 24 mg/L, creatinina: 1,28 mg/dL, ureia: 50 mg/dL, sódio: 134 mEq/L, potássio: 4,4 mEq/L, TGO: 25 U/ml, TGP: 23 U/ml, proteínas totais: 8,10 g/dL, albumina: 4 g/dL, globulinas: 4,10 g/dL, relação A/G: 0,98, glicemia de jejum: 89 mg/dL. TSH: 10,44 mUI/mL, T4 livre: 1,12 ng/dL.

Sem possibilidade de coleta de escarro espontâneo.

Realizou tomografia computadorizada de tórax com achados sugestivos de doença granulomatosa a esclarecer.

Posteriormente, realizou-se uma fibrobroncoscopia com achados de lesão vegetante em parede posterior de brônquio principal esquerdo sugerindo câncer de esôfago invasivo, lesão em placa infiltrativa em parede lateral inferior direita da traqueia, brônquios subsegmentares de lobo inferior direito e superior direito atróficos, sugerindo seqüela de processo específico.

Considerando-se importante hipótese diagnóstica um processo neoplásico esofagogástrico (em função dos sinais e sintomas já descritos e dos achados da fibrobroncoscopia), fez-se pertinente a realização de endoscopia digestiva alta, a qual se mostrou sem alterações.

O lavado broncoalveolar evidenciou esfregaços inflamatórios e negatividade para células malignas. Exame histopatológico de biópsias de parede lateral inferior direita da traqueia e de lesão vegetante do brônquio principal esquerdo evidenciou processo inflamatório crônico granulomatoso com necrose de caseificação, sugestivo de TB.

Foi iniciado esquema padrão para tratamento de TB pulmonar (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por 2 meses e, posteriormente, rifampicina e isoniazida por 4 meses), com melhora gradativa dos sintomas.

DISCUSSÃO

A TE está presente em 10% a 40% dos pacientes com TB em atividade e, apesar de incomum em idade adulta, encontra-se relacionada à forma pulmonar da TB, podendo ser, nestas situações, não diagnosticada, já que os achados clínicos podem ser inespecíficos e a radiografia de tórax pode não evidenciar tais alterações⁽²⁾. Apesar disso, sabe-se que pacientes com baciloscopia positiva e cavidade identificada radiologicamente apresentam maior chance de TB endobrônquica associada^(2,10).

A importância do diagnóstico deve-se ao fato de haver algum grau de estenose brônquica em aproximadamente 90% dos pacientes acometidos, em função do envolvimento traqueobrônquico que evolui para cicatrização concêntrica e fibrose, com semiobstrução da luz da via aérea levando ao risco de progressão para atelectasias e pneumonias de repetição⁽²⁾.

Fisiopatogenicamente, cinco mecanismos de desenvolvimento da TE são possíveis: por extensão direta de um foco adjacente parenquimatoso, migração de bacilos pelo escarro infectado, disseminação hematogênica, propagação secundária à erosão de um linfonodo bronquial acometido e infecção por disseminação linfática. Considerando a importante área de acometimento de parênquima pulmonar observada em exames de imagem associada à evidências de TB pleural, considera-se a evolução para TE no paciente em questão por extensão de foco pulmonar^(2,11).

A apresentação clínica é variável, e depende do local e grau de acometimento da via aérea. Além dos sintomas de manifestação parenquimatosa da TB, podem ser encontrados sintomas sugestivos de doença neoplásica pulmonar, asma aguda, aspição de corpo estranho ou pneumonia. Produção de escarro é pouco comum, fato observado no paciente em questão, por aprisionamento do muco pelo tecido de granulação brônquica, o que leva a baixa sensibilidade da baciloscopia^(2,12). O paciente não apresentava sintomatologia sugestiva de TE; entretanto, mantinha-se sem produção de escarro espontâneo, o que, associado ao quadro

clínico e radiológico, justificou a solicitação de avaliação fibro-broncoscópica. Pode-se empreender, portanto, a possibilidade de acometimento endobrônquico concomitante ou isolado nos casos de paciente com evolução clínica e/ou radiológica sugestiva de TB pulmonar, com produção de escarro diminuída ou ausente, estabelecendo a TE como importante diagnóstico diferencial. A radiografia de tórax pode estar normal em até 10% dos casos. Quando solicitada a TC de tórax, observa-se maior acurácia e sensibilidade com a TC de alta resolução. Os achados da biópsia por broncoscopia são os mais confiáveis para confirmação diagnóstica da TB traqueobrônquica, fato identificado no paciente em questão, o qual não apresentava imagens sugestivas de comprometimento de traqueia ou brônquios em radiografia ou TC de tórax.

Chung e Lee classificaram a TE em sete subtipos, de acordo com os padrões broncoscópicos: caseosa, edemato-hiperêmica, fibroestenótica, tumoral, granular, ulcerativa e bronquítica não específica^(2,3,12,13). A utilidade de tal classificação deve-se à determinação prognóstica do acometimento quanto ao grau de permanência da estenose após terapêutica com os tuberculostáticos. Os achados fibrobroncoscópicos do paciente em questão enquadravam o acometimento traqueobrônquico como do tipo tumoral, simulando um processo neoplásico infiltrativo. Tal subtipo comumente correlaciona-se com algum grau de estenose brônquica sintomática após a cura do processo infeccioso^(12,14).

O tratamento da TE ocorre da mesma forma que a TB pulmonar. Quanto à prevenção da estenose e seus efeitos às vias aéreas, apesar de auxiliar no tratamento de obstrução brônquica aguda, a terapêutica corticoterápica é controversa, uma vez que a maioria dos pacientes submetidos a tal abordagem desenvolverá estenose brônquica^(2,12,15). Para este paciente, o qual não referiu sintomatologia obstrutiva das vias aéreas, a abordagem terapêutica consistiu em antibioticoterapia específica com acompanhamento periódico para avaliação da resposta terapêutica e avaliação de comorbidades. Em função das evidências serem insuficientes para o benefício do uso de corticoides nos casos de TB endobrônquica, optou-se não fazer uso de tal terapêutica no paciente em questão. Quanto à cirurgia pulmonar no tratamento da TB brônquica, há indicação somente para pacientes com importante estenose traqueobrônquica residual, após o tratamento quimioterápico da TB ativa. Consiste em ressecção da estenose (broncoplastia), desde que a lesão seja proximal e o parênquima distal seja viável, ou ressecção pulmonar nos casos em há destruição do parênquima. A broncoscopia intervencionista é uma alternativa à cirurgia para pacientes com alto risco cirúrgico e para aqueles com estenoses irredutíveis⁽¹⁶⁾.

Analisando retrospectivamente o caso apresentado, ressalta-se a importância da informação prestada pelo paciente. Chamava atenção na anamnese inicial sua queixa de disfagia, a qual se provou sem substrato anatômico, visto que os exames não evidenciaram alterações na via digestiva e, também, que houve melhora da disfagia concomitantemente ao tratamento da TB pulmonar. Harding⁽¹⁷⁾ relatou a interação esôfago-pulmonar através de uma variedade de mecanismos, nos quais uma doença desencadearia a outra, e vice versa. As vias nervosas sensoriais do trato respiratório e do esôfago terminariam nas mesmas regiões do sistema nervoso central e, conseqüentemente, haveria uma interação sinérgica entre nociceptores esofágicos e inervação das vias respiratórias⁽¹⁸⁾.

Justifica-se, em função de tal interação, a possível interpretação sintomatológica de algumas doenças traqueobrônquicas como do trato digestivo alto, como foi o relato de disfagia do presente caso.

CONCLUSÃO

A TE pode ser encontrada relacionada à forma pulmonar da TB, e os achados clínicos podem variar de inespecíficos a intensas manifestações de obstrução das vias aéreas secundárias a estenose brônquica. É importante que o profissional de saúde considere TE como diagnóstico diferencial em duas situações (entre outras clássicas): na vigência de quadro clínico sugestivo de TB, mas com tosse oligoprodutiva (BAAR negativo); e quando se está perante uma queixa de disfagia, como aconteceu no caso apresentado.

REFERÊNCIAS

- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell and Bennet's. Principles and practice of infectious disease. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
- Tetikurt C. Current perspectives on endobronchial tuberculosis. *Pneumon* [Internet]. 2008;21(3 [cited 2010 Nov 21]):239-45. Available from: <http://www.mednet.gr/pneumon/pdf/21-3-4.pdf>
- Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest*. 2000;117(2):385-92.
- Hoheisel G, Chan BK, Chan CH, Chan KS, Teschier H, Costabel U. Endobronchial tuberculosis: diagnostic features and therapeutic outcome. *Respir Med*. 1994;88(8):593-7.
- Arantes AA, Ribeiro PC, Lima FS, Franco CA. Tuberculose endobrônquica. Relato de caso. *J Pneumol*. 1998;24(1):54-6.
- Al-Maslmani M, Ibrahim WH, Chacko K, Al-Khal A. Endobronchial tuberculosis simulating lung cancer and healing without bronchial stenosis. *Libyan J Med*. 2008;3(2):108-10.
- Park CS, Him KU, Lee SM, Jeong SW, Uh S, Kim HT, et al. Bronchial hyperreactivity in patients with endobronchial tuberculosis. *Respir Med*. 1995;89(6):419-22.
- Matthews JI, Matarese SL, Carpenter JL. Endobronchial tuberculosis simulating lung cancer. *Chest*. 1984;86(4):642-4.
- Chan HS, Pang JA. Effect of corticosteroids on deterioration of endobronchial tuberculosis during chemotherapy. *Chest*. 1989;96(5):1195-6.
- Salkin D, Cadden AV, Edson RC. The natural history of tuberculous tracheobronchitis. *Am Rev Tuberc*. 1943;47:351-9.
- Smart J. Endobronchial tuberculosis. *Br J Dis Chest*. 1951;45(1):61-8.
- Sucena M, Amorim A, Machado A. Tuberculose endobrônquica – alterações clínicas e broncoscópicas. *Rev Port Pneumol*. 2004;10(5):383-91.
- Chung HS. Endobronchial tuberculosis. In: Madkour MM, editor. *Tuberculosis*. 2nd ed. Germany: Berlin Springer Verlag; 2001. p. 329-48.
- Caymmi AL, Silveira MA, Montal G, Lemos AC. Papel da fibrobroncoscopia no diagnóstico de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2004;30(1):39-45.
- Iseman MD, editor. *A clinician's guide to tuberculosis*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 271-321.
- Terra RM, Medeiros IL. Estado atual da cirurgia da tuberculose. *Pneumol Paulista*. 2009;22(5):6-11.
- Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma and mechanics of interaction. *Am J Med*. 2001;111(Supl. 8A):8S-12S.
- Pereira JC. Pneumopatias e doença de refluxo gastroesofágico. *Rev Port Pneumol*. 2009;15(5):899-921.