

Fundada em 1989

**Presidente**

Antonio Carlos Lopes

**Vice-Presidente**

César Alfredo  
Pusch Kubiak

**Secretário**

Mário da Costa  
Cardoso Filho

**1º Tesoureiro**

Sergio E. Graff

**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) 5908-8385

Fax: (11) 5908-8381

E-mail: sbcm@sbcm.org.br

**Indexada nas**

**Bases de Dados**

**LILACS E LATINDEX**

**QUALIS B5-Medicina I**

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

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

## Sumário

### EDITORIAL

1

#### 25 anos representando os clínicos brasileiros

*Representing Brazilian internists for 25 years*

Antonio Carlos Lopes

### ARTIGOS ORIGINAIS

2

#### Grupo de assistência multidisciplinar ao idoso ambulatorial: efeitos da abordagem fisioterapêutica

*Multidisciplinary team for outpatient care for the elderly: effects of a physiotherapeutic approach*

Tamara Oliveira da Silva, Sorala Fernandes das Neves Glisoi, Juliana Hotta Ansal, Helena Izzo

8

#### O impacto da qualidade do sono na formação médica

*The impact of sleep quality in medical education*

Cairon Rodrigo Faria Ribeiro, Yasmin Maria Garcia Prata da Silva, Sandra Márcia Carvalho de Oliveira

15

#### Avaliação comparativa de eficácia clínica e tolerabilidade para a combinação de *Cassia fistula* e *Senna alexandrina* Miller em pacientes com constipação intestinal funcional crônica

*Comparative evaluation of clinical efficacy and tolerability for the combination of Cassia fistula and Senna alexandrina Miller in patients with chronic functional constipation*

Carlos Isaiá Filho, Lútero Koch Jung, Ignácio Osório Mallmann, Fernanda Frantz Sosa, Andréia Ribeiro da Rocha, Priscila Tesini Brasil Bueno

22

#### Síndrome metabólica e sua relação com escores de risco cardiovascular em adultos com doenças crônicas não transmissíveis

*Metabolic syndrome and its relationship with cardiovascular risk scores in adults with non-communicable chronic diseases*

Priscila Matos de Pinho, Liliã Maria Messias Machado, Rosilide de Souza Torres, Sérgio Eduardo Moura Carmin, Wanderson André Alves Mendes, Ana Carla Moreira da Silva, Marília de Souza Araújo, Edson Marcos Leal Soares Ramos

31

#### Lesão folicular: correlação entre achados da punção aspirativa por agulha fina de tireoide e exame anatomopatológico

*Follicular lesion: correlation between findings of fine needle aspiration of thyroid and histological study*

Daniela Rezende Portes de Almeida, Carla Regina dos Santos Pallone, Cássia Veridiana Dourado Leme Bueno, Mariana Carvalho Santos Tavares, Nathalia Mastrocola Luz, Paula Bombonato Strini Paixão, Lúcia Helena Bonalume Tacito, Antônio Carlos Pires

35

#### Serviços de Controle de Infecção Hospitalar: características, dimensionamento e atividades realizadas

*Hospital Infection Control Services: characteristics, size and performed activities*

Tiago Daltoé, Anelise Breier, Helena Barreto dos Santos, Mário Bernardes Wagner, Ricardo de Souza Kuchenbecker

46

#### Escore RIFLE e mortalidade em pacientes gravemente enfermos

*RIFLE score and mortality in critically ill patients*

Talita Machado Levi, Gyogvevara Sol Queiroz Andrade Patriota, Gabrieli Tigre Cunha, Carlos Geraldo Guerreiro de Moura, Constança Margarida Sampaio Cruz

51

#### Rendimento diagnóstico de câncer de pulmão por intermédio de fibrobroncoscopia e tomografia

*Diagnostic efficiency of lung cancer by fiberoptic bronchoscopy and tomography*

Fábio José Fabricio de Barros Souza, Gusthavo Tomasi Perin, André Luis Leite da Silva, Flora de Moraes Lino da Silva, Danielle Muller Fabretti, Albino José de Souza Filho

### MEDICINA DE URGÊNCIA

57

#### Weaning from mechanical ventilation: approach for the internist

*Desmame da ventilação mecânica: abordagem para o clínico*

Fernando Sabia Tallo, Vendrame Leticia Sandre, Renato Delascio Lopes, Simone Vieira Campos Abib Simone, Antonio Carlos Lopes

### RELATOS DE CASOS

64

#### Saturnismo por retenção de projétil de arma de fogo em articulação: relato de caso

*Saturnism caused by retained intra-articular bullet: case report*

Vivian Valente, Lais Muniz Netto, Raquel Nitrosi de La Fuente, Felipe Marcondes Ribeiro, Talles Mota, Luiz Carlos Kinshi Shiraoka Padula, Paulo Sergio Massabki

69

#### Cromomicose: relato de caso e revisão da literatura

*Chromomycosis: case report and literature review*

Ana Paula Moura de Almeida, Nathália Mota de Faria Gomes, Liana Moura de Almeida, João Luiz Matos de Almeida

72

#### Neurosarcoma plexiforme secundário à neurofibromatose tipo 1: relato de caso

*Plexiform neurosarcoma secondary to Neurofibromatosis type 1: case report*

Antón Formigo, Cláudia Diogo, Carla Fernandes, Maria João Mello Lisboa

### ARTIGOS DE REVISÃO

76

#### Aspectos atuais da doença reumática

*Current aspects of the rheumatic fever*

Lurildo R. Saraiva

84

#### Woman's heart – differences that make a difference

*Doença cardíaca na mulher: porque é diferente?*

Antonio Carlos Palandri Chagas, Paulo Magno Martins Dourado, Larissa de Almeida Dourado

93

#### Prurido no idoso

*Pruritus in the elderly*

Amanda de Arruda Carvalho, Maurício Mota de Avelar Alchorne

## 25 anos representando os clínicos brasileiros

### *Representing Brazilian internists for 25 years*

---

A Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM) completa, no corrente deste ano, 25 anos de gloriosa existência atuando em defesa do clínico, na educação continuada e na democratização do conhecimento. Quando de sua fundação, em 1989, desfraldamos essa importante bandeira, que vem preenchendo uma lacuna na representação da atividade médica no Brasil.

Reunido na sede da Associação Médica Brasileira (AMB), um grupo de médicos criou a SBCM, contando com o especial apoio do então presidente daquela associação, Antonio Celso Nunes Nassif, e do Dr. Mario Cardoso Filho. Lá na Rua São Carlos do Pinhal nos foi cedida uma sala simples, que permitiu albergar as atividades da SBCM em seu início. Nosso intuito era congreguar aqueles que atuavam na área, promover cursos e congressos para atualizar e difundir conhecimento, fornecer o título de especialista e fundamentar parcerias com outras entidades médicas. Tínhamos como pilares fundamentais a valorização do clínico e da relação médico-paciente, o conhecimento para todos, a não discriminação de cor, credo e classe social no atendimento médico, e a humanização da Medicina, sem ideologias político-partidárias.

Dentre os lemas da entidade, estão algumas frases que resumem bem seus propósitos: “tudo é justificável, menos uma morte evitável”; “o doente precisa morrer de mãos dadas com seu médico”; “não existem doenças, e sim doentes; é preciso tratar o doente e não a doença que o acomete”. Com essas afirmações, podemos dizer que a SBCM verdadeiramente representa um ícone na medicina nacional.

Na ocasião de sua fundação, pudemos contar com o importante apoio do professor Oswaldo Ramos, nosso grande mestre, que prontamente aceitou o convite para ser patrono da SBCM e cuja presença, tendo em vista sua liderança nacional, foi de grande importância para o respaldo científico, associativo e profissional da entidade ora criada. Em 1991, promovemos o primeiro Congresso Brasileiro, na cidade de Belém (PA), considerando que se tratava de um local onde o conhecimento chegava mais lentamente. O evento contou com a participação de 800 pessoas, muito mais do que o esperado. Lá também realizamos o primeiro exame para título de especialista. Depois do sucesso, foi possível promover, 2 anos depois, na capital paulista, a segunda edição do congresso, com participação de 1,5 mil congressistas. Em 2013, o 12º Congresso Brasileiro de Clínica Médica teve presença de quase 5 mil pessoas e mais de 300 palestrantes reunidos nas instalações da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, em Porto Alegre (RS).

Nesses 25 anos, a SBCM cresceu vertiginosamente e hoje conta com 13 mil sócios e 15 regionais. Sua revista científica, indexada pela Base de Dados LILACS e Latindex, completa 10 anos de vida. Recentemente reestruturada, também está sob avaliação para que seja igualmente indexada pela SciELO. O *Jornal do Clínico*, em sua 106ª edição, traz, em suas páginas, desde 1991, toda a trajetória empenhada pela entidade, informando e registrando as diversas situações em que a SBCM foi chamada a se posicionar politicamente a respeito de assuntos envolvendo a categoria e a própria profissão do médico.

Com o tempo, a SBCM adquiriu sede própria, devidamente equipada com infraestrutura e mão de obra necessária para atender diariamente as demandas dos clínicos associados. Em maio de 2014, a história da nossa entidade será coroada com a realização do VI Curso Avançado de Reciclagem em Clínica Médica, que já se tornou tradicional entre os especialistas da área.

Com isso, temos absoluta convicção de que a SBCM cumpriu e vem cumprindo seu papel, colaborando também para agregar os clínicos em torno das questões que envolvem sua prática diária. Isso foi graças ao empenho de todos os presidentes das regionais, que não pouparam esforços para colaborar e compartilhar as políticas e ações propostas pela SBCM. Essas regionais sempre divulgaram, em seus eventos, não apenas o conhecimento, mas os paradigmas de nossa entidade. Esse grupo de idealistas representou o alicerce da SBCM, uma vez que esta sempre foi encarada como entidade associativa formada por pessoas, e não por papéis e paredes.

Nossos objetivos foram devidamente alcançados também graças aos colaboradores que cuidam das tarefas administrativas da entidade, de forma impecável, com muita competência e estando sempre disponíveis para colaborar com os sócios e as regionais, em favor da busca pela excelência.

Em agradecimento, estendo minhas homenagens aos sócios que nos ajudaram a construir essa entidade de maneira sólida e respeitada, tanto no Brasil, como no exterior.

**Prof. Dr. Antonio Carlos Lopes**

Editor da Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica

# Grupo de assistência multidisciplinar ao idoso ambulatorial: efeitos da abordagem fisioterapêutica

## *Multidisciplinary team for outpatient care for the elderly: effects of a physiotherapeutic approach*

Tamara Oliveira da Silva<sup>1</sup>, Soraia Fernandes das Neves Glisoi<sup>1</sup>, Juliana Hotta Ansai<sup>1</sup>, Helena Izzo<sup>1</sup>

Recebido do Instituto Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** Uma das ações propostas para o envelhecimento bem-sucedido é a educação em saúde. A educação é intrínseca às práticas de saúde e seu valor tem sido reconhecido como dimensão essencial do cuidado em saúde. Este estudo teve como objetivo caracterizar o perfil sociodemográfico e funcional dos idosos atendidos por um grupo de assistência multidisciplinar ao idoso, e interpretar dados sobre mobilidade, equilíbrio e força de membros inferiores, analisando os efeitos de 1 ano de intervenção fisioterapêutica. **MÉTODOS:** Estudo descritivo e comparativo, de corte transversal retrospectivo, quali-quantitativo. Os dados foram coletados a partir dos prontuários dos idosos participantes de um grupo de assistência multidisciplinar ao idoso, no ano de 2010 (n=30). **RESULTADOS:** Na comparação entre os resultados obtidos das avaliações fisioterapêuticas inicial e final, foi encontrado o seguinte: diminuição do tempo de execução do teste de sentar e levantar em 91,66% da amostra, sendo essa melhora estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ); manutenção dos escores encontrados na avaliação da mobilidade, não havendo diferença estatística nessa variável; e melhora da pontuação na avaliação do equilíbrio em 54,16% da amostra, havendo significância estatística ( $p < 0,05$ ). **CONCLUSÃO:** Houve melhora na função física dos idosos após a inserção em um programa assistencial preventivo.

**Descritores:** Educação em saúde; Promoção da saúde; Saúde do idoso; Atividades cotidianas; Serviços de saúde para idosos

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** One of the proposed actions for successful aging is health education. Education is intrinsic to health practices and its value has been recognized

as an essential dimension of health care. This study aimed to characterize the functional and sociodemographic profile of the elderly of a multidisciplinary outpatient care for the elderly, and interpret data on mobility, balance and lower limb strength, analyzing the effects of a year of physical therapy intervention. **METHODS:** Descriptive and comparative, retrospective, cross-sectional, qualitative and quantitative study. Data were collected from medical records of elderly participating in a multidisciplinary outpatient care for the elderly in year 2010 (n=30). **RESULTS:** Comparing the results obtained in the initial and final physiotherapy assessments, we found the following: decreased test runtime for sitting and standing in 91.66% of the sample, with this improvement being statistically significant ( $p < 0.05$ ); maintenance scores found in the evaluation of mobility, with no statistical difference in this variable; and improved scores on the assessment of balance in 54.16% of the sample, with statistical significance ( $p < 0.05$ ). **CONCLUSION:** There was an improvement in elderly physical function after insertion in a preventive care program.

**Keywords:** Health education; Health promotion; Health of the elderly; Activities of daily living; Health services for the aged

### INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial, que se manifesta de forma rápida e distinta nos países, trazendo grandes desafios para as políticas públicas em assegurar a continuidade do processo de desenvolvimento econômico e social, e garantindo a equidade entre os grupos etários na partilha dos recursos, direitos e responsabilidades sociais<sup>(1)</sup>. Espera-se que, além de envelhecer, envelheça-se com Qualidade de Vida (QV), sendo esta uma preocupação no campo de pesquisa gerontológica que originou formulações teóricas diversas sobre velhice bem-sucedida, do qual emergiu o conceito de “envelhecimento ativo”, proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e definido como “o processo de otimizar oportunidades para saúde, participação e segurança de modo a realçar a QV à medida que as pessoas envelhecem”<sup>(2)</sup>.

Uma das ações propostas para o envelhecimento bem-sucedido é a educação em saúde. A educação é intrínseca às práticas de saúde e seu valor tem sido reconhecido como dimensão essencial do cuidado em saúde. Na construção do Sistema Único de Saúde (SUS) em anos recentes, a reorientação proposta do modelo assistencial, por meio da Atenção Básica, da Política

1. Serviço de Fisioterapia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 29/1/2013 – Data de aceite: 4/11/2013.

#### Endereço para correspondência:

Tamara Oliveira da Silva  
Rua XV de Novembro, nº 803 – Vila Nova  
CEP: 11520-010 – Cubatão, SP, Brasil  
E-mail: tamara.fisio@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Nacional de Humanização<sup>(3)</sup>, e da Política Nacional de Promoção da Saúde<sup>(4)</sup>, dentre outras, valoriza as ações educativas e sinaliza a necessidade do compartilhamento dos saberes e da aproximação dos profissionais do cotidiano de vida das populações. Da ótica das políticas para ao envelhecimento, a Política Nacional do Idoso no Brasil<sup>(5)</sup> inclui, em suas diretrizes, a difusão de informações sobre o envelhecimento, por entender que este diz respeito a toda sociedade e se relaciona ao curso de vida. A importância de processos educativos é também destacada na Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa<sup>(5)</sup>, visando à prevenção de doenças e agravos e à promoção do envelhecimento saudável. Em nível mundial, o conceito de envelhecimento ativo<sup>(2)</sup> prevê a informação como parte de um conjunto abrangente de medidas necessárias à longevidade com QV.

O Grupo de Assistência Multidisciplinar ao Idoso Ambulatorial (GAMIA) do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é um programa desenvolvido em 1984 com o objetivo promover a saúde do idoso a partir da conscientização das alterações biopsicossociais decorrentes do processo do envelhecimento. A equipe multidisciplinar é composta por assistente social, enfermeiro, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, médico, nutricionista, psicólogo, terapeuta ocupacional, farmacêutico e odontólogo, sendo que os dois últimos vieram a integrar o grupo posteriormente. O programa é desenvolvido pelo período predeterminado de 1 ano para um grupo de, no máximo, 30 idosos, renovados anualmente<sup>(6,7)</sup>.

Diante do exposto, este estudo teve como objetivos caracterizar o perfil sociodemográfico e funcional dos idosos atendidos pelo GAMIA, e interpretar dados sobre mobilidade, equilíbrio e força de membros inferiores (MMII), analisando os efeitos de 1 ano de intervenção fisioterapêutica.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo e comparativo, de corte transversal retrospectivo, quali-quantitativo. Os dados foram coletados a partir dos prontuários dos idosos participantes do GAMIA, no ano de 2010 (n=30). Foi considerada como critério de inclusão a presença das três avaliações do paciente (avaliação geriátrica ampla – AGA, avaliação fisioterapêutica inicial – AFI e avaliação fisioterapêutica final – AFF). Assim, a ausência de qualquer uma dessas avaliações foi considerada critério de exclusão.

A partir de dados coletados da AGA, as seguintes variáveis foram analisadas: dados sociodemográficos – idade, gênero, estado civil, escolaridade, índice de massa corporal (IMC) e funcionalidade; presença de polifarmácia; escala subjetiva de memória e índice de Apgar de família. Além dos dados da AGA também foram coletados dados da AFI, realizada no início do programa, e da AFF realizada após 1 ano de intervenção, com o objetivo de se traçar um paralelo comparativo entre as duas avaliações. A avaliação fisioterapêutica avalia a força de MMII, mobilidade e equilíbrio.

Por meio do teste de sentar e levantar (TSL), foi avaliada a força de MMII. Nesse teste, é pedido ao paciente para se sentar e se levantar da cadeira cinco vezes consecutivas, sem utilizar os membros superiores. Primeiramente, é realizado um pré-teste,

em que se solicita ao indivíduo que cruze os braços no tórax e se levante da cadeira. Se o paciente for capaz de se levantar da cadeira com segurança e julgar ser capaz de realizar o teste, é dado prosseguimento, caso o paciente não realize o pré-teste com segurança, utilize os braços para levantar da cadeira ou não se julgue capaz de realizá-lo, encerra-se o teste. A pontuação máxima é de 4 pontos atribuídos para um tempo de teste de 11,19 segundos ou menos; 3 pontos atribuídos para um tempo de teste de 11,20 a 13,69 segundos; 2 pontos para um tempo de teste de 13,70 a 16,69 segundos; e 1 ponto para 16,70 segundos ou mais. Caso o paciente não consiga se levantar as cinco vezes da cadeira ou se completar o teste em tempo maior que 60 segundos, não é atribuída nenhuma pontuação<sup>(8)</sup>.

Já a mobilidade foi avaliada por meio do teste *Timed Up & Go* (TUG), que avalia o equilíbrio sentado, a transferência de sentado para a posição de pé, a estabilidade na deambulação e as mudanças do curso da marcha, sem utilizar estratégias compensatórias. Ao paciente é solicitado que se levante de uma cadeira, deambule uma distância de 3 m, vire-se, retorne e sente-se na cadeira novamente, sendo seu desempenho analisado em cada uma das tarefas por meio da contagem do tempo necessário para realizá-las. Pacientes adultos, independentes e sem alterações no equilíbrio realizam o teste em 10 segundos ou menos, os que são dependentes em transferências básicas realizam o teste em 20 segundos ou menos e os que necessitam de mais de 30 segundos para realizar o teste são dependentes em muitas Atividades de Vida Diária e na habilidade da mobilidade<sup>(9)</sup>.

O equilíbrio foi avaliado por meio da Escala de Equilíbrio de Berg (EEB), proposta por Berg et al.<sup>(10)</sup>, em 14 situações envolvendo várias atividades, como andar, transferir-se e ficar de pé. A pontuação máxima a ser alcançada é de 56 pontos e cada item possui uma escala de 5 alternativas variando de zero a 4 pontos, de acordo com o grau de dificuldade. Pacientes com pontuação acima de 47 pontos são considerados com bom equilíbrio e com pontuação abaixo de 47 pontos são considerados com déficit de equilíbrio<sup>(10)</sup>.

Os 30 idosos participantes do GAMIA foram subdivididos em dois grupos de 15 para o desenvolvimento das atividades. As atividades eram desenvolvidas semanalmente, por um período de 10 meses consecutivos, durante o qual os idosos participam de atividades com toda a equipe, em suas respectivas áreas de atuação. Os idosos também participavam das atividades sociais e de lazer juntamente dos idosos do grupo pós-GAMIA (formado por idosos que já participaram do GAMIA), como passeios, festas e bazares. O resultado esperado pela equipe ao final do programa era o de que o idoso se tornasse mais consciente de seus direitos de cidadão; melhorasse sua percepção de autocuidado (controle de automedicações, cuidados com próteses dentárias, cuidados pessoais); fosse consciente das alterações em seu corpo, compreendendo o que é senescente ou não, e sendo capacitado, muitas vezes, a perceber precocemente o surgimento de determinados problemas; descobrisse a importância do lazer e do uso do tempo livre; fosse capaz de enfrentar conflitos, passando ao desenvolvimento de reflexões sobre as características dessa etapa da vida, por intermédio de discussões em grupo; redescobrisse outra maneira de olhar esse corpo que envelhece e utilizasse es-

estratégias até então desconhecidas para se manter funcionalmente mais ágil, flexível, forte e equilibrado, necessidades essenciais (não só corporais) para enfrentar o percurso da vida; e que fosse capaz de diminuir a procura por assistência médica, exames e medicações<sup>(6)</sup>.

A intervenção fisioterapêutica tem como metas prevenir as incapacidades, minimizar ou retardar a dependência funcional, potencializar as capacidades remanescentes, valorizar a autoimagem, proporcionar atividades de lazer, estimular a criatividade e a socialização<sup>(6)</sup>.

Os idosos deste estudo passaram por atendimento fisioterapêutico em grupo, com duração de 1 hora, totalizando, ao final dos 10 meses, 31 terapias. Não existia um protocolo de atendimento pré-determinado. A cada semana, a intervenção possuía um foco, como, por exemplo, equilíbrio, percepção corporal, extremidades inferiores, coluna vertebral, entre outros, sendo os idosos informados sobre as alterações decorrentes do processo senescente e orientados sobre como prevenir processos senis. Além disso, as sessões de fisioterapia compreendiam atividades de alongamento muscular; fortalecimento muscular; coordenação motora; propriocepção; agilidade, equilíbrio; mobilização articular; percepção corporal; cognição e relaxamento, por meio de exercícios globais e específicos, de acordo com o foco pré-estabelecido para a terapia.

Após a coleta de dados, os mesmos foram tabulados e analisados estatisticamente (*Microsoft Excel* 2010), por meio de análise estatística descritiva (porcentagem). Foram realizadas comparações entre os valores dos escores da AFI e AFF empregando o teste *t* de Student, sendo estabelecido um nível de significância estatística de 5% em todas as comparações ( $p < 0,05$ ).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – CAPPesq (protocolo 0742/2011).

## RESULTADOS

Após serem aplicados os critérios de inclusão e exclusão, seis pacientes foram excluídos do estudo, resultando em uma amostra final de 24 participantes, sendo 14 do gênero feminino. As idades variaram entre 60 e 79 anos (média de 68,95 anos). As características sociodemográficas estão representadas na tabela 1. O predomínio nesta amostra foi de idosos casados ou viúvos (37,50%), com alfabetismo rudimentar (29,16%), residindo sozinhos (37,50%); independentes para o autocuidado (100%); eutróficos (75,00% – utilizamos os pontos de corte propostos por Lipschitz)<sup>(11)</sup>, com alta funcionalidade familiar mensurada por meio do Apgar de família (83,33%), e com disfunção mnêmica subjetiva mensurada por meio da avaliação subjetiva de memória (41,66%). A polifarmácia, isto é, a utilização de cinco ou mais fármacos, esteve ausente na maioria da amostra (58,33%).

Em relação à AFI, foram observados os seguintes resultados: na avaliação da força muscular de MMII, por meio do TSL, 29,16% da amostra realizou o teste em um tempo  $\leq 11,19$  segundos; 50,00% realizaram o teste em um tempo entre 11,20

**Tabela 1.** Características sociodemográficas

Variáveis		n (%)
Gênero	Feminino	14 (58,33)
	Masculino	10 (41,66)
Idade (anos)	60-65	6 (25,00)
	66-71	11 (45,83)
	72-77	6 (25,00)
	>77	1 (4,16)
Estado civil	Solteiro	5 (20,83)
	Casado	9 (37,50)
	Separado/divorciado	1 (4,16)
	Viúvo	9 (37,50)
Escolaridade, anos	Alfabetismo rudimentar	7 (29,16)
	1-4	3 (12,50)
	5-8	6 (25,00)
	9-11	5 (20,83)
Com quem reside	>11	2 (8,33)
	Cônjuges	8 (33,33)
	Filhos	5 (20,83)
	Outros parentes	2 (8,33)
Polifarmácia	Sozinho	9 (37,50)
	Presente	10 (41,66)
Ausente	Ausente	14 (58,33)
	Independente	24 (100,00)
Dependente	Dependente	0,00
	Índice de massa corporal	Baixo peso
Eutróficos		18 (75,00)
Sobrepeso		4 (16,66)
Apgar da família	Alta funcionalidade familiar	20 (83,33)
	Moderada disfuncionalidade familiar	4 (16,66)
Avaliação subjetiva de memória	Disfunção mnêmica subjetiva	10 (41,66)
	Ausência de queixas mnêmicas subjetiva	14 (58,33)

segundos e 13,69 segundos; 8,33% realizaram o teste em um tempo entre 13,70 segundos e 16,69 segundos; e 2,50% realizaram o teste em um tempo de 16,70 segundos ou mais. Ao avaliarmos a mobilidade, utilizando o teste TUG, observou-se mobilidade normal em 83,33% com execução do teste em um tempo  $\leq 10$  segundos; e risco baixo para quedas em 16,66%, com um tempo entre 11 e 20 segundos. Em relação ao equilíbrio, avaliado por meio da EEB, a predominância encontrada, 95,84% da amostra, foi de bom equilíbrio e com ausência do risco de quedas. Entretanto, foi observado risco de quedas em 4,16% da amostra, que obteve pontuação  $\leq 45$  pontos. Na AFF, foram observados os seguintes resultados: sobre a avaliação de força de MMII, 50,00% da amostra realizou o teste em um tempo  $\leq 11,19$  segundos; 41,66% realizaram o teste em um tempo entre 11,20 segundos e 13,69 segundos; 4,16% realizaram o teste em um tempo entre 13,70 segundos e 16,69 segundos; e 4,16%

realizaram o teste em um tempo de 16,70 segundos ou mais. Ao avaliarmos a mobilidade, observou-se mobilidade normal em 83,33% com execução do teste em um tempo  $\leq 10$  segundos; e risco baixo para quedas em 16,66%, com tempo entre 11 e 20 segundos. Em relação ao equilíbrio, 100% da amostra obteve pontuação  $>47$  pontos, significando ausência de risco de quedas. Ao avaliarmos a mobilidade, observou-se mobilidade normal em 83,33%, com execução do teste em um tempo  $\leq 10$  segundos, e risco baixo para quedas em 16,66%, com um tempo entre 11 e 20 segundos. Os dados referentes aos resultados obtidos na AFI e AFF estão representados na tabela 2.

Na comparação dos resultados obtidos na AFI e AFF, foram encontrados os seguintes resultados: diminuição do tempo de execução do TSL em 91,66% da amostra, sendo essa melhora estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ); manutenção dos escores encontrados na avaliação da mobilidade, não havendo diferença estatística nessa variável; e melhora da pontuação na avaliação do equilíbrio em 54,16% da amostra, havendo significância estatística ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

Saúde e educação são temas intimamente relacionados e interdependentes. Não é possível pensar em promover saúde sem educação, da mesma forma que o contrário também não seria verdadeiro. Por essa razão, é desejável que as práticas sociais, nesse campo, busquem sempre maior aproximação e intercâmbio.

A carta de Ottawa<sup>(12-15)</sup> foi um dos documentos fundadores do conceito “promoção de saúde”, definindo-a como o processo de capacitação da comunidade para atuar na melhoria de sua QV e saúde, incluindo uma maior participação no controle desse processo. A promoção de saúde caracteriza-se pelo entendimento de que a saúde é produto de um amplo espectro de fatores relacionados com a QV, incluindo um padrão adequado de alimentação e nutrição, e de habitação e saneamento; boas condições de trabalho; oportunidades de educação ao longo da vida; ambiente físico limpo, apoio social para famílias e indivíduos; estilo de vida responsável; e um espectro adequado de cuidados de saúde<sup>(12-15)</sup>. Os mecanismos operacionais concretos para a implementação da estratégia da promoção da saúde e da QV são políticas saudáveis, governabilidade, gestão social inte-

grada, intersetorialidade, estratégias de municípios saudáveis e desenvolvimento local, com ênfase particular no contexto do nível local<sup>(16)</sup>. A existência de programas integrados é uma boa estratégia para atacar o ciclo de pobreza-doença-sofrimento<sup>(17)</sup>. Isso implica responsabilidades para os profissionais de saúde, para os movimentos sociais e organizações populares, políticos e autoridades públicas<sup>(18)</sup>.

Analisando os dados sociodemográficos, observamos um maior percentual de idosos do gênero feminino (58,33%). A predominância de mulheres corrobora a chamada feminização da velhice, pois a razão de feminilidade no grupo de idosos é crescente no Brasil. Pesquisa realizada em João Pessoa (PB) confirmou essa tendência, pois revelou 79,7% de mulheres idosas. As mulheres também constituíram 66% em um estudo sobre a epidemiologia do envelhecimento em Fortaleza (CE)<sup>(19,20)</sup>. O maior percentual de mulheres nas pesquisas decorre da sua maior longevidade, pois, dentre outras causas, estas possuem menor exposição a fatores de riscos, como tabagismo e etilismo, além das diferenças de atitude entre homens e mulheres em relação ao controle e ao tratamento das doenças<sup>(20-22)</sup>.

Em relação ao estado conjugal dos idosos, 37,50% eram casados e outros 37,50% viúvos, dados semelhantes aos encontrados nos estudos de Coelho Filho e Ramos<sup>(20)</sup>, com 48,10% de idosos casados e 36,80% de viúvos, e de Santos et al.,<sup>(19)</sup> com 41,40% de viúvos e 39,80% de casados. Quanto à situação educacional, os dados encontrados vão ao encontro dos resultados de pesquisas sobre o perfil educacional dos idosos brasileiros. Grande percentual de idosos do estudo (37,50%) mora sozinho, fato que não significa um problema em si, já que pode ser por opção. A OMS, entretanto, considera essa condição como estado de risco, pois existe a possibilidade de perda da autonomia, o risco de solidão e de sentimentos de vulnerabilidade<sup>(23)</sup>.

A função física, avaliada por meio da força muscular, marcha e equilíbrio, é amplamente reconhecida como componente fundamental para a QV e possibilita o maior indicador aceito universalmente como estado de saúde em idosos, sendo que essa manutenção é a maior meta para geriatras e gerontólogos, por estar altamente relacionada à manutenção da independência, à participação nas atividades da comunidade, e à redução dos custos de serviços sociais e de saúde<sup>(24,27)</sup>.

A relevância da utilização de medidas de desempenho físico em estudos epidemiológicos é a possibilidade de se identificarem precocemente os défices funcionais não relatados pelo paciente ou por familiares, e atuando dessa forma como medida auxiliar nas estratégias de intervenção. Assim, avanços na prevenção e no tratamento de incapacidades e de outras condições podem trazer grandes benefícios para a saúde física dos idosos, uma vez que se configuram como estratégias para adiamento, melhoria e manutenção da boa funcionalidade nessa população<sup>(26,27,28)</sup>. Estudos como o de Rockwood et al.<sup>(29)</sup> ressaltam que é mais importante focalizar, como meta, a prevenção do declínio funcional ao invés da mortalidade, e a QV ao invés da longevidade, e enfatizam também a importância de programas contínuos de promoção de saúde para os idosos.

De acordo com o estudo de Binder et al.<sup>(30)</sup>, os défices de força muscular, velocidade de marcha e equilíbrio são condições potencialmente reversíveis. Rolland et al.<sup>(31)</sup> ressaltam que o de-

**Tabela 2.** Resultados das avaliações fisioterapêuticas inicial (AFI) e final (AFF)

Testes de função física		AFI (%)	AFF (%)
Teste de sentar e levantar (em segundos)	$\leq 11,19$	29,16	50,00
	11,20-13,69	50,00	41,66
	13,70-16,69	8,33	4,16
	$\geq 16,69$	12,50	4,16
Timed Up & Go (em segundos)	$\leq 10$	83,33	83,33
	11-20	16,66	16,66
Escala de equilíbrio de Berg	Bom equilíbrio	95,84	100,00
	Risco de quedas	4,16	0,00

sempenho físico pode ser melhorado em qualquer idade com programas de prevenção, o que está de acordo com os resultados encontrados neste estudo.

É sabido que a massa muscular e a força de contração diminuem com o envelhecimento. Essa diminuição progressiva de força associa-se à atrofia muscular e à perda de fibras musculares. Vários estudos sugerem que a fraqueza muscular relacionada com a idade afeta preferencialmente as extremidades inferiores<sup>(32,33,34)</sup>, comprometendo diretamente seu desempenho muscular, que é crucial para caminhar, manter o equilíbrio, subir escadas, levantar e mover objetos, levantar-se da cadeira ou da cama ou do chão, limpar a casa, banhar-se ou vestir-se, que são as primeiras atividades afetadas com a sarcopenia na senilidade<sup>(35,36,37)</sup>. Neste estudo, em relação à variável de força muscular de MMII, foi possível observar que, após a intervenção fisioterapêutica, houve grande melhora na realização do TSL, com escores de tempo mais baixos na execução do TSL em 91,66% da amostra ao final do programa, sendo tal resultado semelhante ao estudo de Alves et al.<sup>(1)</sup>, em que idosos submetidos a um programa de hidroginástica durante 3 meses, demonstraram ganho de força muscular verificado no TSL; e ao estudo de Silva et al.<sup>(38)</sup>, que, ao comparar a força de MMII entre idosos ativos e sedentários da comunidade, foi observado que idosos inseridos em programa de fisioterapia preventiva, com intervenção semanal, apresentaram, em sua maioria, pontuação máxima na realização do TSL, enquanto idosos sedentários, ao serem avaliados pelo mesmo teste, tiveram como resultados a pontuação mínima.

Chang et al.<sup>(39)</sup> definiram mobilidade como a habilidade para se movimentar de um lugar para o outro sem necessitar de auxílio. Shumway-Cook et al.<sup>(40)</sup> acrescentam que essa função é fundamental não só para realizar atividades básicas da vida diária (ABVDs) como também para as Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVDs), e que seu comprometimento pode prever o início de incapacidades nessas tarefas, essenciais para a vida independente numa comunidade. A população deste estudo, pelos critérios de seleção existentes para o ingresso no programa GAMIA, caracterizou-se por idosos que apresentam plena autonomia, ou seja, são funcionalmente ativos em relação às ABVDs e cognitivamente preservados. Esse fato pode explicar, em parte, a manutenção dos resultados encontrados na variável referente à mobilidade.

Outro fator que exerce grande influencia é o equilíbrio, que pode ser definido como a manutenção do centro de massa corporal sobre sua base de suporte, com três finalidades: manutenção da postura, estabilização do corpo e segmentos durante movimentos voluntários, e respostas a perturbações externas. A EEB atende a várias propostas: descrição quantitativa da habilidade, acompanhamento do progresso dos pacientes e avaliação da efetividade das intervenções na prática clínica e em pesquisas. No Brasil, essa escala foi validada e apresenta excelentes índices de correlação com os outros métodos, bem como moderada sensibilidade e boa especificidade. O melhor modelo para prever quedas, considerando uma pontuação de corte de 45, é a combinação de dois fatores: a pontuação da escala de equilíbrio funcional e um autorrelato da história de desequilíbrio, expressando uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 82%. Apesar dos resultados dessa variável apresentarem-se melhor em 54%

da amostra ao final do programa, ao analisarmos a AFI, é possível notar um bom equilíbrio e a ausência do risco de quedas (pontuação >45 pontos) em 95,84% da amostra. Esse aspecto pode estar relacionado à baixa nota de corte padrão, produzindo um efeito de teto e a falta de teste que avalie a execução de múltiplas tarefas simultaneamente. Diferente de outros testes, como, por exemplo, o TUG, no qual o tempo de execução de uma tarefa é cronometrado, a EEB faz uso da observação do avaliador para a análise do desempenho da atividade. Estudos têm relatado que essa ferramenta não é totalmente representativa em relação à sua previsibilidade de conclusão de tarefas mais complexas ou atividades que exijam controle postural e ajustes antecipatórios. Dessa forma, os resultados referentes a essa variável estão de acordo com os resultados encontrados na literatura, que sugerem que a EEB não é o teste mais indicado para prever quedas em idosos ativos alcançando efeito teto. Cabe ressaltar que, além dos resultados positivos gerados na função física, a inserção do idoso em um programa preventivo e a convivência em grupos funciona como instrumento a serviço da autonomia e do desenvolvimento contínuo do nível de saúde e das condições de vida, promovendo a saúde do idoso.

## CONCLUSÃO

Houve melhora na função física dos idosos após a inserção em um programa assistencial preventivo. Conclui-se, portanto, que a prática regular de exercícios físicos influencia positivamente na funcionalidade e, conseqüentemente, na melhor Qualidade de Vida do idoso.

## REFERÊNCIAS

1. Alves LC, Leite Ida C, Machado CJ. [Health profile of the elderly in Brazil: analysis of the 2003 National Household Sample Survey using the Grade of Membership method]. *Cad Saude Publica*. 2008;24(3):535-46. Portuguese.
2. World Health Organization. WHO model formulary 2006 [Internet]. Geneva: WHO; 2006. [cited 2012 Jun 21]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional de Humanização. Atenção Básica [Internet]. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2010. Vol. 2. [citado 2013 Jun 2]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos\\_humanizaus\\_atencao\\_basica.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_humanizaus_atencao_basica.pdf)
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Política Nacional de Promoção da Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. (Série B. Textos Básicos de Saúde). [citado 2012 Out 21]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pactovolume7.pdf>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. [citado 2012 Nov 21]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/folder/politica\\_nacional\\_pessoa\\_idosa\\_2009.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/folder/politica_nacional_pessoa_idosa_2009.pdf)
6. Izzo H. A reinserção social do idoso como meta do programa de fisioterapia em um hospital-escola do município de São Paulo. *O Mundo da Saúde São Paulo* [Internet]. 2006 [citado 2011 Jul 27];30(1):166-70. Disponível em: [http://www.saocamilo-sp.br/pdf/mundo\\_saude/34/reinsercao\\_social\\_idoso.pdf](http://www.saocamilo-sp.br/pdf/mundo_saude/34/reinsercao_social_idoso.pdf)

7. Chaim J, Izzo H, Sera CT. Cuidar em saúde: satisfação com imagem corporal e autoestima de idosos. *O Mundo da Saúde São Paulo* [Internet]. 2009 [citado 2012 Dez 21];33(2):175-81. Disponível em: [http://saocamilos-pb.br/pdf/mundo\\_saude/67/175a181.pdf](http://saocamilos-pb.br/pdf/mundo_saude/67/175a181.pdf)
8. Nakano MM. Versão brasileira do Short Physical Performance Battery-SPPB: adaptação cultural e estudo da confiabilidade. [dissertação]. Campinas: UNICAMP; 2007.
9. Podsiadlo R, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142-8.
10. Giné-Garriga M, Guerra M, Manini TM, Mari-Dell'Olmo M, Pagès E, Unnithan VB. Measuring balance, lower extremity strength and gait in the elderly: construct validation of an instrument. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;51(2):199-204.
11. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Projeto Promoção da Saúde. Declaração de Adelaide. In: Ministério da Saúde. Projeto Promoção da Saúde. As cartas da promoção da saúde [Internet]. Brasília: MS; 2002. (Série B: Textos Básicos em Saúde). [citado 2012 Mar 19]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartas\\_promocao.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartas_promocao.pdf)
13. Brasil. Ministério da Saúde. Projeto Promoção da Saúde. Declaração de Sundsvall. In: Ministério da Saúde. Projeto Promoção da Saúde. As cartas da promoção da saúde [Internet]. Brasília: MS; 2002. (Série B: Textos Básicos em Saúde). [citado 2012 Mar 19]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartas\\_promocao.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartas_promocao.pdf)
14. Brasil. Ministério da Saúde. Projeto Promoção da Saúde. Declaração de Santa Fé de Bogotá. In: Ministério da Saúde. Projeto Promoção da Saúde. As cartas da promoção da saúde [Internet]. Brasília: MS; 2002. (Série B: Textos Básicos em Saúde). [citado 2012 Mar 19]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartas\\_promocao.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartas_promocao.pdf)
15. WHO 1986. Carta de Ottawa, pp. 11-18. In Ministério da Saúde/FIOCRUZ. Promoção da Saúde: Cartas de Ottawa, Adelaide, Sundsvall e Santa Fé de Bogotá. Ministério da Saúde/IEC, Brasília.
16. Buss PM. Promoção de saúde e qualidade de vida. *Cien Saude Colet*. 2000;5(1):163-77.
17. Blaxter M. Health services as a defense against the consequences of poverty in industrialized societies. *Soc Sci Med*. 1983;17(16):1139-48.
18. Melo MC, Souza AL, Leandro EL, Arruda MH, Silva ID, Oliveira JM. A educação em saúde como agente promotor de qualidade de vida para o idoso. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2009;14(Suppl1):1579-86.
19. Santos SR dos, Santos IB, Fernandes Md, Henrique ME. [Quality of life of the elderly in the community: application of the Flanagan scale]. *Rev Latino Am Enfermagem*. 2002;10(6):757-64. Portuguese.
20. Coelho Filho JM, Ramos LR. Epidemiologia do envelhecimento no Nordeste do Brasil: resultados de inquérito domiciliar. *Rev Saúde Pública*. 1999;33(5):445-53.
21. Romero DE. Diferenciais de gênero no impacto do arranjo familiar no status de saúde dos idosos brasileiros. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2002;7(4):777-94.
22. Lebrão ML, Laurenti R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol*. 2005;8(2):127-41.
23. Anderson MI, Assis M, Pacheco LC, Silva EA, Menezes IS, Duarte T, et al. Saúde e qualidade de vida na terceira idade. *Textos Envelhecimento*. 1998;1(1):23-43.
24. Freedman VA, Martin LG, Schoeni RF. Recent trends in disability and functioning among older adults in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2002;288(24):3137-46. Comment in: *JAMA*. 2002;288(24):3164-6; *JAMA*. 2003;289(24):3239; author reply 3239-40.
25. Jingu S, Egami Y, Kinukawa N, Sano S, Takei H. [Factors related to functional capacity in community-dwelling elderly]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. 2003;50(2):92-105. Japanese.
26. Freedman VA, Martins LG. Understanding trends in functional limitations among older Americans. *Am J Public Health*. 1998;88(10):1457-62.
27. Henwood TR, Taaffe DR. Short-term resistance training and the older adult: the effect of varied programmes for the enhancement of muscle strength and functional performance. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006;26(5):305-13.
28. Kalapotharakos VI, Michalopoulos M, Strimpakos N, Diamantopoulos K, Tokmakid SP. Functional and neuromotor performance in older adults: effect of 12 wks of aerobic exercise. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85(1):61-7.
29. Rockwood K, Hogan DB, MacKnight C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drug Aging*. 2000;17(4):295-302.
30. Binder EF, Schechtman KB, Ehsani AA, Steger-May K, Borwn M, Sinacore DR, et al. Effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults: results of a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):1921-8. Comment in: *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):2089-91.
31. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cesari M, Vellas B, Pahor M, Grandjean H. Physical performance measures as predictors of mortality in a cohort of community-dwelling older French women. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(2):113-22.
32. Sergi G, Perissinotto E, Toffanello ED, Maggi S, Manzato E, Buja A, Coin A, Frigo AC, Inelmen EM, Enzi G; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Lower extremity motor performance and body mass index in elderly people: the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(12):2023-9.
33. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol*. 2000;88(4):1321-6.
34. Rebelatto JR, Castro AP, Sako FK, Aurichio TR. Equilíbrio estático em indivíduos senescentes e o índice de massa corporal. *Fisioter Mov*. 2008;21(3):69-75.
35. Davini R, Nunes CV. Alterações no sistema neuromuscular decorrentes do envelhecimento e o papel do exercício físico na manutenção da força muscular em indivíduos idosos. *Rev Bras Fisioter*. 2003;7(3):201-7.
36. Henwood TR, Taaffe DR. Improved physical performance in older adults undertaking a short-term programme of high-velocity resistance training. *Gerontology*. 2005;51(2):108-15.
37. de Vreede PL, Samson MM, van Meeteren NL, Duursma SA, Verhaar HJ. Functional-task exercise versus resistance strength exercise to improve daily function in older women: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(1):2-10.
38. Silva TO, Freitas RS, Monteiro MR, Borges SM. Avaliação da capacidade física e quedas em idosos ativos e sedentários da comunidade. *Rev Bras Clin Med*. 2010;8(5):392-8.
39. Chang M, Cohen-Mansfield J, Ferrucci L, Leveille S, Volpato S, Rekenire N, et al. Incidence of loss of ability to walk 400 meters in a functionally limited older population. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(12):2094-8.
40. Shumway-Cook A, Patla A, Stewart A, Ferrucci L, Ciol MA, Guralnik JM. Assessing Environmentally determined mobility disability: self-report versus observed community mobility. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):700-4.

# O impacto da qualidade do sono na formação médica

## *The impact of sleep quality in medical education*

Cairon Rodrigo Faria Ribeiro<sup>1</sup>, Yasmin Maria Garcia Prata da Silva<sup>2</sup>, Sandra Márcia Carvalho de Oliveira<sup>2</sup>

Recebido da Universidade Federal do Acre, Rio Branco, AC, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** As demandas acadêmicas dos estudantes do curso de graduação em Medicina tendem a alterar a qualidade do sono e a dessincronizar o ciclo sono-vigília, obrigando-os a decidir entre manter a regularidade do ciclo sono-vigília ou satisfazer as necessidades de sono, para responder às obrigações acadêmicas. O objetivo deste trabalho foi estudar a qualidade do sono nos acadêmicos do curso de Medicina. **MÉTODOS:** Estudo transversal, quantitativo, descritivo do tipo inquérito, em que a amostra foi composta por 184 acadêmicos. Dos entrevistados, O instrumento utilizado foi o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh e a Escala de Sonolência de Epworth. A análise estatística foi feita pelo pacote *Statistical Package for the Social Sciences* e pelo teste qui-quadrado. **RESULTADOS:** Dos 184 acadêmicos entrevistados, 61,9% (n=112) relataram qualidade ruim de sono, 31% (n=13) referiram sonolência excessiva no período diurno e 37,9% relataram dor como um dos fatores principais que interferem na qualidade do sono. **CONCLUSÃO:** Foi observado que grande parte dos estudantes tem qualidade ruim de sono e que, adicionalmente, muitos acadêmicos com os padrões de sono pobres referem piora no bem-estar durante o dia, como sonolência excessiva diurna.

**Descritores:** Ritmo circadiano; Sono; Estudantes de medicina; Internato e residência; Fases do sono; Transtornos do sono; Qualidade de Vida

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** The academic demands of undergraduate medicine students tend to change the quality

of sleep and desynchronize the sleep-wake cycle, forcing them to choose between keeping a regular sleep-wake cycle or meeting sleep needs, in order to accomplish academic obligations. The aim of this study was to evaluate sleep quality in medical students. **METHODS:** This is cross-sectional, quantitative, descriptive study with survey, in which the sample had 184 academics. The instruments used were the Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale. Statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences, and the chi-square test. **RESULTS:** Of the 184 academics interviewed, 61.9% (n=112) reported poor quality of sleep; 31% (n=13) reported excessive sleepiness during the day; and 37.9% reported pain as one of the main factors that interfere with the quality of sleep. **CONCLUSION:** A large number of students have poor quality of sleep, and, additionally, many academics with poor sleep patterns report worsening of well-being during the day, such as excessive daytime sleepiness.

**Keywords:** Circadian rhythm; Sleep; Students, medical; Internship and residency; Sleep stages; Sleep disorders; Quality of Life

### INTRODUÇÃO

O sono é um fenômeno vital, tão necessário à manutenção da existência quanto o ato da alimentação. Dormir tem uma função biológica fundamental na consolidação da memória, normalização das funções endócrinas, termorregulação, conservação e restauração da energia, e na restauração do metabolismo energético cerebral. Devido a essas importantes funções, as perturbações do sono podem acarretar alterações significativas no funcionamento físico, ocupacional, cognitivo e social do indivíduo, além de comprometer substancialmente a Qualidade de Vida<sup>(1,2)</sup>.

O ciclo sono-vigília acompanha o ritmo circadiano, isto é, apresenta sincronização com fatores pessoais e ambientais no período de 24 horas. A alternância do dia-noite (claro-escuro), os horários escolares, de trabalho e de lazer, as atividades familiares, todos são fatores que sincronizam o ciclo sono-vigília. Esse ciclo é gerado e regulado endogenamente por uma estrutura neural localizada no hipotálamo, que é o núcleo supraquiasmático, considerado o relógio biológico para os mamíferos. Ademais, há uma relação temporal entre o ciclo sono-vigília e outros ritmos biológicos no próprio organismo como, por exemplo, a secreção de melatonina, do hormônio de crescimento e do cortisol, os hormônios que mais exercem influência sobre esse ciclo<sup>(1,3-5)</sup>.

As causas mais comuns de prejuízo do sono são a restrição e sua fragmentação. A restrição do sono pode ser resultado da

1. Hospital das Clínicas do Acre, Rio Branco, Acre, AC, Brasil.  
2. Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, AC, Brasil.

Data de submissão: 25/06/2013 – Data de aceite: 24/10/2013  
Conflito de interesses: não há.  
Fontes de fomento: Universidade Federal do Acre, AC, Brasil.

#### Endereço para correspondência:

Sandra Márcia Carvalho de Oliveira  
Universidade Federal do Acre – Campus Universitário, BR 364, Km 4  
Distrito Industrial – Centro de Ciências da Saúde e do Desporto (CCSD)  
CEP: 69915-900 – Rio Branco, AC, Brasil  
Tel.: 55 (68) 3901-2500 – Web site: <http://www.ufac.br>  
E-mail: [sandraoliveira@ufac.br](mailto:sandraoliveira@ufac.br)

demanda de trabalho ou das exigências curriculares, responsabilidade familiar, uso de fármacos, fatores pessoais e estilo de vida. A fragmentação resulta em um sono de quantidade e qualidade inadequadas, sendo consequência de condições biológicas e/ou fatores ambientais que o interrompem. Para um estado ótimo de vigília, o adulto requer uma média de 7 a 8 horas de sono em um período de 24 horas. No entanto, alguns indivíduos necessitam de menor número de horas de sono, e são denominados dormidores curtos, já outros requerem mais horas de sono, e são conhecidos como dormidores longos<sup>(3,5-7)</sup>.

O sono é dividido em duas fases: movimento rápido dos olhos (REM) e movimento não rápido dos olhos (NREM). A fase NREM é composta por quatro estágios, que, somados à fase REM, formam um ciclo que dura cerca de 90 a 110 minutos cada um no adulto. Dessa forma, os ciclos de sono são repetidos quatro a cinco vezes por noite<sup>(2,5,8,9)</sup>.

Existem ainda outros fatores frequentes para piora da qualidade do sono, relacionados ao ritmo circadiano, que se manifesta por desalinhamento entre o período do sono e o ambiente físico e social de 24 horas. A síndrome da fase atrasada do sono se caracteriza pelo dormir e acordar tardios, na maioria das noites, geralmente com atraso de mais de 2 horas além dos horários convencionais ou socialmente aceitáveis. Já a síndrome da fase avançada do sono ocorre quando os horários de dormir e acordar são precoces, na maioria das noites, geralmente com avanço de várias horas em relação aos horários convencionais ou socialmente aceitáveis<sup>(10)</sup>.

A insônia é um dos principais distúrbios relacionados ao sono e possui alguns fatores precipitantes, entre os quais destacam-se o estresse e a ansiedade. Está diretamente relacionada com o aumento do tempo para iniciar o sono (latência do sono), normal até 30 minutos. Pessoas que sofrem de insônia frequentemente apresentam padrão de sono fragmentado, com episódios de despertares noturnos, apresentando-se cansadas e sonolentas durante o dia. Isso pode justificar inclusive o aparecimento de dor crônica nessas pessoas. Além da insônia, fazem parte do complexo de distúrbios do sono o ronco e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)<sup>(6,9,11,12)</sup>.

Uma qualidade ruim do sono pode trazer prejuízos no dia a dia das pessoas, como desempenho baixo nos estudos, transtornos nas relações familiares e sociais, sonolência excessiva diurna, dor crônica, além de estarem associados ao risco aumentado de acidentes, tanto no trabalho, quanto automobilísticos<sup>(2,4,8,13,14)</sup>.

O uso crônico de substâncias sedativas ou estimulantes, por sua vez, também está inserido nesse contexto. Exemplo disso é o uso de estimulantes do sistema nervoso central, como efedrina, anfetamina e cafeína, os quais podem acarretar aumento da latência do sono ou diminuição do tempo total de sono. Benzodiazepínicos e fenobarbital também estão associados à insônia. Nesse caso, o que ocorre é o fenômeno do rebote após a retirada desses fármacos, além da possibilidade de desenvolver tolerância<sup>(6,9,10,15)</sup>.

As demandas a que estão sujeitos os estudantes de Medicina, submetidos a forte pressão e estresse pela exigência de alto rendimento, tendem a reduzir a quantidade de sono e dessincronizar o ciclo sono-vigília, obrigando-os a decidir entre se manterem acordados ou satisfazer as necessidades de sono. A privação do

sono a que o acadêmico se submete pode levar à deterioração mental, psicológica e física, com diminuição da capacidade de raciocínio, de reter informações, de resolução de problemas e da interpretação de exames<sup>(16-18)</sup>.

Dessa forma, considerando que a população dos estudantes de Medicina apresenta fatores de risco importantes para desenvolver um padrão irregular do ciclo sono-vigília, com alta prevalência dos transtornos do sono, além da escassez de pesquisas sobre o assunto, o presente trabalho se propôs a avaliar a prevalência de qualidade ruim de sono nos acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Federal do Acre (UFAC), buscando verificar os impactos gerados pela má qualidade de sono no dia a dia deles e fazer uma associação entre a sonolência excessiva diurna e a qualidade ruim de sono.

## MÉTODOS

A amostra foi composta por 184 acadêmicos, que corresponde a 73,3% dos 249 alunos matriculados no curso de Medicina da UFAC no primeiro semestre do ano de 2012. Participaram do estudo aqueles acadêmicos que estavam presentes em sala de aula no momento da aplicação dos questionários. Houve duas tentativas de aplicação dos questionários, separadas pelo período de 1 semana, para que os alunos que não estivessem presentes no dia da primeira aplicação pudessem responder o questionário na segunda tentativa. Dos 184 acadêmicos participantes do estudo, 22 cursavam o primeiro período, 30 o terceiro, 28 o quinto, 44 o sétimo, 29 o nono e 28 o décimo primeiro (internato).

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo e descritivo, sendo este na modalidade de aplicação de questionários para cada participante, realizado nas dependências do bloco de Medicina do curso de Medicina da UFAC. A aplicação ocorreu durante intervalo de aula ou imediatamente, antes do seu início. O aplicador fez leitura prévia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após o que os acadêmicos o assinaram. Diferentes questionários podem ser utilizados na rotina clínica para fins de avaliação da qualidade do sono. Neste estudo, foram aplicados dois questionários autoaplicativos: o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI, sigla do inglês *Pittsburgh Sleep Quality Index*) e a Escala de Sonolência de Epworth (ESE, sigla do inglês *Epworth Sleepiness Scale*), traduzidos e validados para a língua portuguesa. As aplicações ocorreram no período entre 15 de abril e 10 de maio de 2012<sup>(18-20)</sup>.

Os componentes são respectivamente: Os escores dos sete componentes são somados para conferir uma pontuação global do PSQI, a qual varia de 0 a 21. Pontuações de 0-4 indicam boa qualidade do sono, de 5-10 indicam qualidade ruim e acima de 10 indicam distúrbio do sono<sup>(19,20)</sup>.

O PSQI, utilizado para avaliar a qualidade subjetiva do sono, é composto por 19 itens agrupados em sete componentes, cada qual pontuado em uma escala de zero a 3. Os componentes são 1. a qualidade subjetiva do sono; 2. a latência do sono; 3. a duração do sono; 4. a eficiência habitual do sono; 5. distúrbios relacionados ao sono; 6. o uso de medicações para o sono; e 7. a disfunção diurna em relação ao ciclo vigília-sono. Os escores dos sete componentes são somados para conferir uma pontua-

ção global, a qual varia de zero a 21. Pontuações de zero a 4 indicam boa qualidade do sono, de 5 a 10 indicam qualidade ruim e acima de 10 indicam distúrbio do sono<sup>(19,20)</sup>.

Cada indivíduo foi avaliado quanto ao nível de sonolência diurna excessiva pela ESE. Trata-se de um questionário de 8 itens graduados de zero a 3 pontos, de acordo com a intensidade da sonolência. Somam-se os resultados obtidos nos 8 itens, sendo a pontuação tanto mais alta quanto maior for a sonolência. O total de pontos possível é 24, considerando-se sonolência excessiva diurna um escore  $\geq 10$ <sup>(19,20)</sup>.

Foram incluídos no estudo aqueles acadêmicos que estavam devidamente matriculados no curso de Medicina da UFAC. Foram excluídos os acadêmicos que não estavam com a matrícula no curso de Medicina da UFAC devidamente regularizada e os que não se encontravam em sala de aula no momento da aplicação dos questionários.

Os dados coletados foram inseridos em banco de dados no programa de *software Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, versão 20.0 para *Windows*, para posterior análise. Foram realizadas análises estatísticas, em forma de proporções, estabelecendo a frequência das variáveis, representadas posteriormente em tabelas e gráficos. Para a análise específica de significância estatística, foi realizado o teste qui-quadrado, no programa SPSS. Os valores foram considerados estatisticamente significantes quando  $p=0,05$ .

**Tabela 1.** Distribuição da qualidade do sono entre os acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Acre, segundo pontuação no Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh

Qualidade do sono	Frequências relacionadas à qualidade do sono n (%)
Boa	43 (23,8)
Ruim	112 (61,9)
Distúrbio do sono	26 (14,4)
Total	181 (100)

**Tabela 2.** Avaliação da qualidade do sono dos estudantes de Medicina da Universidade Federal do Acre segundo o período de graduação

Período de graduação	Avaliação da qualidade do sono		Distúrbio do sono n (%) MP	Total
	Boa qualidade n (%) MP	Qualidade ruim n (%) MP		
Primeiro	5 (22,7)	12 (54,5)	5 (22,7)	22 (12,2)
Terceiro	6 (20)	21 (70)	3 (10)	30 (16,6)
Quinto	6 (21,4)	18 (64,2)	4 (14,2)	28 (15,5)
Sétimo	11 (25)	27 (61,3)	6 (23,1)	44 (24,3)
Nono	9 (31)	18 (62)	2 (6,8)	29 (16)
Décimo primeiro	6 (21,4)	16 (57,1)	6 (21,4)	28 (15,5)
Total	43 (23,8)	112 (61,9)	26 (14,4)	181 (100)

$X^2$ : 4,15/1;  $p=0,386$ .

MP: relação ao mesmo período.

Foram observadas e obedecidas as diretrizes e normas preconizadas pela resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos, e o estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFAC, com protocolo n.º 23107.020975/2012-22.

## RESULTADOS

No primeiro semestre do ano de 2012 estavam matriculados no curso de Medicina da UFAC 249 alunos distribuídos nos 6 períodos de graduação. Desse total, aceitaram participar da pesquisa 184 acadêmicos, totalizando 73,3% do total de matriculados. Foram excluídos três questionários por preenchimento incompleto e não identificação do período que estavam cursando.

Na tabela 1, constatamos que a prevalência de qualidade ruim de sono entre os alunos de Medicina da UFAC foi de 61,9% ( $n=112$ ). Observou-se, ainda, que 26 alunos (14,4%) atingiram pontuações no PSQI que os incluem no padrão de distúrbio do sono.

A tabela 2 mostra que, entre os acadêmicos com qualidade ruim do sono, os alunos do sétimo período foram os mais representativos, com 27 ( $n=27/181$ ) ocorrências, representando 14% da amostra total. Os índices de qualidade ruim do sono oscilaram entre 54% ( $n=12/22$ ) e 70% ( $n=21/30$ ) entre os períodos analisados, sendo o terceiro período o com maior número de alunos com má qualidade do sono. O sétimo período teve o maior número proporcional de alunos com distúrbio do sono, totalizando uma ocorrência de 23,3% ( $n=6/44$ ) naquele grupo.

A tabela 3 mostra a avaliação do nível de sonolência excessiva diurna segundo a ESE. Os dados apresentados apontam que 62 alunos, ou seja, 34,3% dos acadêmicos estudados apresentaram sonolência excessiva nos horários da manhã e/ou tarde.

O gráfico 1 mostra a percepção do acadêmico quanto à sua qualidade do sono. Nele pode se ver que a maioria avalia como boa a qualidade das horas dormidas, totalizando 97 alunos, o que corresponde a 53,6% da amostra. Admitiram ter qualidade do sono ruim 57 alunos e 8 (4,4% do total) consideram as horas dormidas como sendo de qualidade muito ruim.

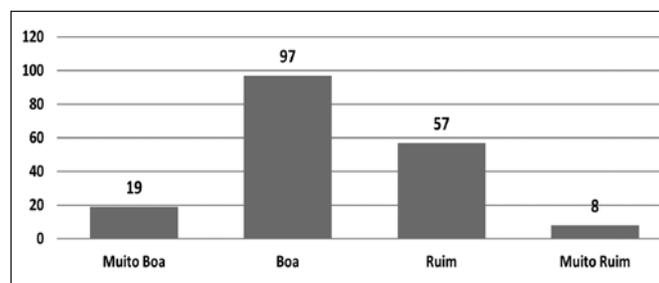
Quanto ao uso de substâncias sedativas ou estimulantes entre os acadêmicos, a maioria negou, compreendendo 148 alunos, ou seja, 82% da população analisada. (Gráfico 2). Entre os que afirmaram usar tais substâncias, foi considerável o número de alunos que os utilizavam mais de três vezes na semana, totalizando dez alunos, representando 6% da amostra.

A tabela 4 mostra que o tempo habitual para adormecer (ou latência de sono) mais frequente variou de 16 a 30 minutos ( $n=71/181$ ), observando-se que 86,2% dos acadêmicos de Medicina da UFAC têm latência de sono menor que 30 minutos. A tabela ainda mostra como é distribuída a qualidade de sono segundo as taxas de latência nos grupo de acadêmicos.

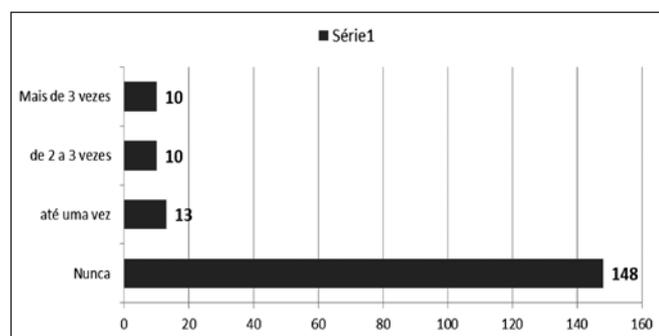
A tabela 5 relaciona as horas dormidas com a qualidade do sono. Ao analisá-la, evidencia-se que, entre os alunos que apresentaram distúrbio do sono, a maioria, 34,5% ( $n=19$ ) dormiam menos de 5 horas por noite, com importante significância estatística. Além disso, um acréscimo do número de horas dormidas

**Tabela 3.** Avaliação do nível de sonolência diurna de acordo com a Escala de Sonolência de Epworth entre os estudantes de Medicina

Nível de sonolência diurna	Frequência n (%)	Total (%)
Sem distúrbio	117 (64,6)	64,6
Sonolência excessiva	62 (34,3)	97,9
Não informado	2 (1,1)	100
Total N (%)	82 (100)	100



**Gráfico 1.** Avaliação da qualidade do sono segundo os próprios acadêmicos.



**Gráfico 2.** Frequência na semana com que os acadêmicos de medicina da Universidade Federal do Acre usaram medicamentos para dormir ou se manterem acordado.

por noite, de 6 a 7 horas/noite para 7 a 8 horas/noite, acompanha-se de aumento da proporção de alunos com boa qualidade do sono, segundo o PSQI.

A tabela 6 analisa a relação entre a qualidade do sono com o nível de sonolência excessiva relatada pelos acadêmicos pesquisados. Observa-se que, entre os alunos com boa qualidade do sono, 31% ( $n=13$ ) referiram sonolência excessiva no período diurno e, entre aqueles com qualidade ruim de sono, 32,4% ( $n=36$ ) referiram sonolência excessiva diurna. Essa proporção aumenta para 50% quando se analisa os estudantes com distúrbio do sono.

A tabela 7 mostra os principais fatores que interferem na qualidade do sono, identificados na amostra pelo questionário PSQI, tomando-se como base o mês anterior à entrevista. Pelo menos uma vez no último mês, 64,7% dos estudantes referiram acordar muito cedo como fator, 72,1% referiram dificuldades para dormir por sentirem muito calor; 40,5% relataram sentir muitas dores e 81,1% referiram preocupações (estresse) como principal fator.

## DISCUSSÃO

A análise dos dados do PSQI demonstrou que 61,9% ( $n=112$ ) dos acadêmicos de Medicina da UFAC têm sono de qualidade ruim, taxa muito superior à encontrada em acadêmicos de Medicina da Universidade Federal de Goiás, que apresentou uma prevalência de 14,9% ( $n=41$ ) da amostra total. Essa taxa também é mais elevada do que a encontrada em um estudo populacional realizado em Maceió (AL), na qual 48% dos entrevistados relataram qualidade ruim de sono<sup>(16,21)</sup>.

Ao se analisar a qualidade do sono segundo o número de horas dormidas por noite, entre os acadêmicos de Medicina da UFAC, observou-se que 103 acadêmicos (56,9%) dormem de 6 a 7 horas por noite, taxa inferior à quantidade de horas de sono dormidas na população adulta em geral preconizada no último consenso sobre insônia, que é de 7 a 8. No estudo feito em acadêmicos de Medicina da Universidade Federal de Goiás, observou-se que a maioria dos alunos, 87% da amostra total, também dorme de 6 a 7 horas por noite. Os estudantes, normalmente, apresentam um padrão de sono irregular, caracterizado por restrição nos dias de semana e prolongamento nos finais de semana. O sono prolongado nos finais de semana é devido à redução do sono (privação) durante os dias de aulas. A privação do sono a que o acadêmico se submete pode levar à queda da produtividade, déficit cognitivo, desmotivação, prejuízo da saúde geral e da Qualidade de Vida. Contudo, deve-se lembrar que alguns indivíduos necessitam de menos horas de sono e outros requerem mais horas de sono<sup>(3,6,16,21,22)</sup>.

Ao se analisar a qualidade do sono segundo o tempo que o acadêmico demora para adormecer, a tabela 4 mostrou que, em 13,8% dos acadêmicos, a latência de sono está acima de 30 minutos, observando-se também uma maior taxa de distúrbio do sono entre eles. Percebemos, ainda, que, entre os alunos que levam até 15 minutos para dormir, encontram-se os melhores indicadores de boa qualidade do sono. Essa relação mostrou-se estatisticamente significativa, com  $p<0,001$ .

**Tabela 4.** Distribuição da qualidade do sono segundo latência de sono dos acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Acre

Tempo que leva para dormir (minutos)	Avaliação da qualidade do sono		Distúrbio do sono n (%)	Total n (%)
	Boa qualidade n (%) MP	Qualidade ruim n (%) MP		
Até 15	29 (34,1)	53 (62,4)	3 (3,5)	85 (47)
16-30	13 (18,3)	48 (67,6)	10 (14,1)	71 (39,2)
31-60	-	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (3,9)
Mais de 60	1 (5,6)	8 (44,4)	9 (50)	18 (9,9)
Total	43 (23,8)	112 (61,9)	26 (14,4)	181 (100)

X<sup>2</sup>: 42,355; p<0,001.**Tabela 5.** Distribuição da qualidade do sono segundo o número de horas dormidas por noite entre os acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Acre

Horas que dorme por noite	Avaliação da qualidade do sono		Distúrbio do sono n (%)	Total n (%)
	Boa qualidade n (%) MP	Qualidade ruim n (%) MP		
<6	3 (5,5)	33 (60)	19 (34,5)	55 (30,4)
Entre 6-7	27 (26,2)	70 (68)	6 (5,8)	103 (56,9)
Entre 7-8	12 (60)	7 (35)	1 (5)	20 (11)
>8	1 (33,3)	2 (66,7)	-	3 (1,7)
Total	43 (23,8)	112 (61,9)	26 (14,4)	181 (100)

X<sup>2</sup>: 44,659; p<0,001.**Tabela 6.** Relação entre o nível de sonolência diurna, de acordo com a Escala de Sonolência de Epworth, e a qualidade do sono, segundo o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, entre os acadêmicos de Medicina

Qualidade do sono	Sonolência excessiva diurna		Total n
	Não n (%)	Sim n (%)	
Boa	29 (69)	13 (31)	42
Ruim	75 (67,6)	36 (32,4)	111
Distúrbio do sono	13 (50)	13 (50)	100
Total n (%)	117 (65,4)	62 (35,6)	179

X<sup>2</sup>: 3,201; p=0,202.

Diversos fatores são apontados como responsáveis pelo aumento do tempo de latência do sono. Na tabela 5, percebe-se, por exemplo, que 81,1% dos acadêmicos (n=157/181) relataram ter preocupações do dia a dia, como o estresse, fatores que interferem no sono, com grande potencial para desencadear distúrbios de sono, principalmente insônia<sup>(6)</sup>.

A amostra de estudantes avaliada apresentou uma taxa de uso de substâncias sedativas ou estimulantes de 18% (n=32/181) no mês anterior ao estudo. Essa taxa é superior à encontrada no estudo, entre acadêmicos de Medicina da Universidade Federal de Goiás, e a da população brasileira (6,9%). O uso crônico de

substâncias, seja sedativas ou estimulantes do sono, pode causar consequências desastrosas na Qualidade de Vida do estudante de medicina. O hábito de tomar café repetidas vezes pode levar o estudante a desenvolver episódios de insônia. Já o uso de algumas drogas, como os benzodiazepínicos, pode levar ao comprometimento da memória, insônia rebote, desenvolvimento de tolerância e dependência<sup>(2,6,9,10,16)</sup>.

A sonolência diurna excessiva foi encontrada em 34,3% (n=62) da amostra estudada, prevalência esta superior à apresentada pela população em geral (21,5%), e semelhante a de um estudo feito com estudantes de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco, no qual evidenciou-se prevalência de 39,3%, e a de um estudo em acadêmicos de Medicina da Universidade de Brasília, com prevalência de 39,53%. A causa mais comum de sonolência excessiva diurna é a privação crônica de sono. A quantidade necessária de sono tem variações individuais e parece ser determinada geneticamente. Assim, aqueles que necessitam de 10 horas de sono, mas dormem apenas 8 horas, podem apresentar privação do sono e sonolência diurna<sup>(9,23-25)</sup>.

A análise concomitante dos questionários PSQI e da ESE revelou uma associação entre sonolência diurna excessiva e a qualidade ruim do sono nos acadêmicos, com taxa de 32,4% (n=36/181), taxa esta inferior à encontrada no estudo da Universidade Federal de Goiás, no qual houve relação de 66,7% (n=42) da amostra total. O resultado encontrado é de grande importância para a compreensão de que a má qualidade do sono

**Tabela 7.** Distribuição dos principais fatores que interferem na qualidade do sono dos acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Acre segundo as frequências com que ocorrem durante 1 semana

Fatores que interferem na qualidade do sono	Frequência com que o evento ocorre em 1 semana				Total
	Nenhuma n (%)	1 vez n (%)	2-3 vezes n (%)	>3 vezes n (%)	
Acordar muito cedo	65 (35,9)	44 (24,3)	41(22,7)	31 (17,1)	181 (100)
Sentir muito calor	87 (48,1)	49 (27,1)	24(13,3)	21 (11,6)	181 (100)
Sentir dores	109 (60,2)	43 (23,8)	24(13,9)	5 (2,8)	181 (100)
Ter preocupações (estresse)	34 (18,8)	39 (21,5)	58(32)	50 (27,6)	181 (100)

pode interferir no bem-estar dos acadêmicos, uma vez que a sonolência excessiva diurna pode se considerada como um sintoma de que há algum problema com o sono<sup>(16,19,22)</sup>.

No presente estudo, quase 70% dos alunos avaliaram positivamente, segundo sua percepção, a qualidade de sono, e 30% dos alunos classificaram o sono como ruim. Esse resultado contrasta com o aquele relacionado à qualidade ruim do sono avaliada segundo o PSQI neste mesmo trabalho, cuja prevalência foi de 61,9%. Isso ocorre provavelmente porque alguns desses indivíduos foram capazes de desenvolver a síndrome da fase avançada do sono, que está relacionada com o relógio biológico, fazendo com que a pessoa adiante o horário de início de sono. No avanço de fase, a pessoa tem sono muito cedo, até 3 horas antes se comparada ao horário socialmente convencional e, conseqüentemente, acorda de madrugada, após o número de horas de sono de que necessita<sup>(9,10)</sup>.

Ao se analisar a qualidade do sono de acordo com o período que os alunos estavam cursando, em relação à amostra total (Tabela 2), observou-se maior prevalência de acadêmicos com qualidade ruim do sono no grupo do sétimo período (n=27/181). No entanto, ao fazer uma análise proporcional separadamente em cada período, em relação a qualidade ruim de sono, os índices oscilaram entre 54% (n=12/22) de prevalência dentro do primeiro período até 70% (n=21/30) no terceiro período. Isso se deveu provavelmente à maior carga horária curricular que os alunos desses dois períodos têm durante o curso de Medicina na UFAC e, conseqüentemente, uma maior quantidade de provas.

## CONCLUSÕES

Os resultados obtidos indicam que muitos estudantes referem queixas na qualidade de sono e que, adicionalmente, muitos acadêmicos com os padrões de sono pobres referem piora no bem-estar durante o dia, como sonolência excessiva diurna.

De qualquer forma, os resultados assumem relevância, chamando a atenção para a necessidade de se levar em consideração os principais aspectos de sono e o modo como o estudante se sente durante o dia, para uma melhor compreensão do bem-estar psicológico dos acadêmicos de Medicina, sobretudo em situações potencialmente indutoras de estresse, como são as épocas de exames.

Parece evidente, portanto, que, para uma melhor compreensão e intervenção no planejamento curricular de um curso de

medicina, deve-se levar em conta o sono dos estudantes. Para isso, seria necessário conhecer o perfil individual de cada estudante, quanto ao número de horas de sono necessárias e momento do dia em que ele funciona melhor, com o objetivo de se proporem intervenções psicopedagógicas destinadas a promover a melhora da aprendizagem. O sono e os ritmos circadianos, portanto, devem começar a integrar os processos de diagnósticos psicopedagógicos, dentre aqueles que são os mais comuns entre os acadêmicos.

## REFERÊNCIAS

1. Caldas SG, Ribeiro AA, Santos-Pinto L, Martins LP, Matoso RM. Efetividade dos aparelhos intrabucais de avanço mandibular no tratamento do ronco e da síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS): revisão sistemática. *Rev Dental Press de Ortodon Ortop Facial*. 2009;4(14):74-82.
2. Jansen JM, Lopes AJ, Jansen U, Capone D, Maeda TY, Noronha A, et al. Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2007. 339 p.
3. Almondes KM, Araujo JF. Padrão do ciclo sono-vigília e sua relação com a ansiedade em estudantes universitários. *Estud Psicol (Natal)*. 2003;1(8):37-43.
4. Bertolazi AN. Tradução adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: escala de sonolência de Epworth e índice de qualidade de sono de Pittsburgh [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008. Citado em 2011 Out 27. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/14041/000653543.pdf?sequence=1>
5. Canani SF, Silva FA. A evolução do sono do feto ao adulto: aspectos respiratórios e neurológicos. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74(5):357-64.
6. Sociedade Brasileira de Sono. I Consenso Brasileiro de Insônia. *Hypnos*. 2003;4(Suppl 2):9-18. [http://www.ic.unicamp.br/~wainer/cursos/2s2008/ia/pdf\\_consenso.pdf](http://www.ic.unicamp.br/~wainer/cursos/2s2008/ia/pdf_consenso.pdf)
7. Togeiro SM, Smith AK. Métodos diagnósticos nos distúrbios do sono. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(Supl I):8-15.
8. Chellappa SL, Araujo JF. Qualidade subjetiva do sono em pacientes com transtorno depressivo. *Estud Psicol*. 2007;12(3):269-74.
9. Tufik S. Medicina e biologia do sono. São Paulo: Manole; 2008. 483 p.
10. Martinez D, Lenz MC, Menna-Barreto L. Diagnóstico dos transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano. *J Bras Pneumol*. 2008;34(3):173-80.
11. Gaspar S, Moreno C, Menna-Barreto L. Os plantões médicos, o sono e a ritmicidade biológica. *Rev Assoc Méd Bras*. 1988;44(3):239-45.
12. Nunes ML. Distúrbios do sono. *J Pediatr*. 2002;78(1):63-72.

13. Boari L, Cavalcanti CM, Bannwart SR, Sofia OB, Dolci JE. Avaliação da escala de Epworth em pacientes com a síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70(6):752-6.
14. Ferro CV, Ide MR, Streit MV. Correlação dos distúrbios do sono e parâmetros subjetivos em indivíduos com fibromialgia. *Fisioter Mov.* 2008;21(1):33-8.
15. Souza JC, Magna LA, Reimão R. Insomnia and hypnotic use in Campo Grande general population, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(3)-B:702-7.
16. Cardoso HC, Bueno FC, Mata JC, Alves AP, Jochims I, Vaz Filho IH, et al. Avaliação da qualidade do sono em estudantes de medicina. *Rev Bras Educ Méd.* 2009;33(3):349-55.
17. Henriques AP. Caracterização do sono dos estudantes universitários do instituto superior técnico [Dissertação]. Lisboa: Faculdade de Medicina de Lisboa, Universidade de Lisboa; 2008. 107p.
18. Fonseca DC, Galdino DA, Guimarães LH, Alves DA. Avaliação da qualidade do sono e sonolência excessiva diurna em mulheres idosas com incontinência urinária. *Rev Neurociênc [Internet].* 2010[citado 2012 Out 15];18(3):294-9. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1803/492%20original.pdf>
19. Batista BH, Nunes ML. Validação para língua portuguesa de duas escalas para avaliação de hábitos e qualidade de sono em crianças. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2006;12(3):143-8.
20. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Brasde Pneumol.* 2009;35(9): 877-83.
21. Filho EM, Carvalho LN, Gomes EO. Estudo da qualidade do sono na população adulta de Maceió. *Neurobiologia.* 2010;73(1): 93-7.
22. Asaiag PE, Perrota B, Martins MA, Tempski P. Avaliação da qualidade de vida, sonolência diurna e burnout em Médicos Residentes. *Rev Bras Educ Med.* 2010;34(3): 422-9.
23. Souza JC, Magna LA, Aiache S, Magna NS. Sonolência excessiva diurna na população geral de um município brasileiro. *J Bras Psiquiatr.* 2008;57(1):34-7.
24. Danda GJ, Ferreira GR, Azenha M, Souza KF, Bastos O. Padrão do ciclo sono vigília e sonolência excessiva diurna em estudantes de medicina. *J Bras Psiquiatr.* 2005;54(2): 102-6.
25. Rodrigues RN, Viegas CA, Abreu e Silva AA, Tavares P. Daytime sleepiness and academic performance in medical students. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60(1):6-11.

# Avaliação comparativa de eficácia clínica e tolerabilidade para a combinação de *Cassia fistula* e *Senna alexandrina* Miller em pacientes com constipação intestinal funcional crônica

*Comparative evaluation of clinical efficacy and tolerability for the combination of Cassia fistula and Senna alexandrina Miller in patients with chronic functional constipation*

Carlos Isaia Filho<sup>1</sup>, Lutero Koch Jung<sup>1</sup>, Ignácio Osório Mallmann<sup>1</sup>, Fernanda Frantz Sosa<sup>1</sup>, Andréia Ribeiro da Rocha<sup>1</sup>, Priscila Tesini Brasil Bueno<sup>2</sup>

Recebido do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho, Porto Alegre, RS, Brasil.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** A constipação intestinal é um problema crônico, frequente, que afeta a Qualidade de Vida dos indivíduos. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia clínica e a tolerabilidade da composição *Cassia fistula* e *Senna alexandrina* Miller, na apresentação geleia sem açúcar, em pacientes diagnosticados com constipação intestinal funcional crônica. **MÉTODOS:** Estudo envolvendo 96 voluntários com diagnóstico de constipação intestinal funcional crônica, conforme Critérios de Roma III, randomizados em grupos ativo e placebo. A avaliação da eficácia primária foi realizada por meio da frequência média de evacuações, consistência média das fezes e melhora global da constipação. Foram realizadas ainda avaliações secundárias, como número de dias seguidos sem evacuação, proporção de evacuações com dor, esforço, sensação de evacuação incompleta ou bloqueio, uso de manobras manuais, sujeitos de pesquisa que aderiram às recomendações de hábitos de vida, uso de fármacos de resgate e melhora da constipação segundo avaliação do sujeito de pesquisa. **RESULTADOS:** A proporção de sujeitos da pesquisa que apresentou melhora global da constipação foi de 65,1% no grupo ativo e de 22,0% grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). Para a maioria das avaliações secundárias de eficácia, o grupo ativo apresentou melhor desempenho quando comparado ao grupo pesquisa. De acordo com a avaliação dos sujeitos de pesquisa sobre a melhora da constipação, o grupo ativo apre-

sentou melhor desempenho do que o grupo pesquisa. Quanto à segurança, os dois grupos apresentaram resultados similares. **CONCLUSÃO:** A geleia sem açúcar composta de *Cassia fistula* e *Senna alexandrina* Miller apresentou um comportamento seguro e eficaz, sendo uma alternativa para tratamento da constipação intestinal funcional crônica.

**Descritores:** Constipação intestinal/quimioterapia; Fitoterapia; Laxantes; Extrato de sena/uso terapêutico; Cassia; Extratos vegetais; Catárticos; Tolerância a medicamentos

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Intestinal constipation is a chronic and frequent problem that affects Quality of Life. The aim of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of the composition *Cassia fistula* and *Senna alexandrina* Miller, as sugar-free jelly, in patients diagnosed with chronic functional constipation. **METHODS:** We evaluated 96 volunteers diagnosed with functional constipation according to Rome III criteria. Volunteers were randomized into active and placebo groups. Primary efficacy endpoint was evaluated by mean frequency of bowel movements, consistency of stools and global improvement of constipation. Secondary endpoints were evaluated, such as number of days without bowel movements, proportion of bowel movements with pain, with strain, sensation of incomplete or blocked bowel movement, use of manual maneuvers to facilitate defecation, subjects who adhered to the diet recommendation, use of rescue medication, and level of constipation improvement, according to subject evaluation. **RESULTS:** Global improvement of constipation was observed in 65.1% of subjects enrolled in active group *versus* 22% in placebo group ( $p < 0.0001$ ). For most secondary efficacy evaluations, the active group performed better when compared to placebo group. According to the evaluation of the subjects on the improvement of constipation, the active group performed better than the placebo group. As for security, the two groups showed similar results. **CONCLUSION:** *Cassia fistula* and *Senna alexandrina* Miller sugar free jelly demonstrated to be safe and effective and it can be used as an alternative for the treatment of functional constipation.

1. Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho, Porto Alegre, RS, Brasil.  
2. Sanofi-Aventis Farmacêutica, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 12/07/2013. Data de aceite: 05/11/2013.  
Conflito de interesses: Os produtos dos dois grupos foram fornecidos pela Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

### Endereço para correspondência:

Priscila Tesini Brasil Bueno  
Av. Major Sylvio de Magalhães Padilha, 5200  
Condomínio América Business Park, Edifício Atlanta, Jardim Morumbi  
CEP: 05693-000, São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: Priscila.Bueno@sanofi.com

**Keywords:** Constipation/drug therapy; Phytotherapy; Laxatives; Senna extract/therapeutic use; Cassia; Plant extracts; Cathartics; Drug tolerance

## INTRODUÇÃO

A constipação intestinal (CI) é um problema crônico, muito frequente, que afeta significativamente a Qualidade de Vida dos indivíduos e está associada a custos econômicos substanciais<sup>(1,2)</sup>. A queixa de CI é muito comum no consultório médico, no entanto, na maioria dos casos, a constipação não oferece risco à vida, nem causa incapacidades.<sup>(1-3)</sup>

Estima-se que a CI esteja presente em 2 a 27% da população, dependendo dos critérios utilizados para a definição<sup>(4,5)</sup>. A CI acomete preferencialmente o gênero feminino, podendo atingir 15% das mulheres<sup>(5)</sup>. A prevalência aumenta com a idade<sup>(6,7)</sup> e atinge cerca de 30% dos idosos<sup>(5)</sup>, entretanto, também é frequente em crianças<sup>(8-10)</sup>.

A CI é um sintoma, e não uma doença<sup>(5)</sup>, geralmente multifatorial, ocorrendo por alterações na dieta (baixa ingestão hídrica, calórica e de fibras), pouca atividade física ou estilo de vida sedentário e, também, secundariamente a doenças sistêmicas, neurológicas, neoplásicas ou pelo uso de fármacos<sup>(1,9,11,12)</sup>.

A CI funcional (CIF) é o tipo mais frequente, decorrente de fatores como erros alimentares, hábitos sedentários, desvios de postura, falta de regularidade de horário para a evacuação e alterações motoras ou nervosas do intestino<sup>(1)</sup>. Apresenta-se como dificuldade persistente para as evacuações, infrequência ou sensação de evacuação incompleta, sem que existam critérios para a síndrome do intestino irritável<sup>(4,10,11)</sup>.

O diagnóstico da CIF pode ser feito com base nos Critérios de Roma III<sup>(13)</sup>, que envolvem a frequência de evacuação associada a sintomas como esforço, sensação de evacuação incompleta, sensação de obstrução intestinal e uso de manobras manuais para facilitar a evacuação. Os Critérios de Roma III devem ser preenchidos por pelo menos 3 meses em um período de 6 meses de sintomas<sup>(2,4,10,12)</sup>.

O tratamento da CI crônica (CIC) baseia-se, principalmente, na instituição de medidas dietéticas, como a ingestão adequada de fibras e líquidos, e o incentivo à prática de exercícios físicos. Também é importante o estímulo do reflexo da evacuação, principalmente após as refeições. O uso de fármacos pode ser indicado em alguns casos<sup>(1,8)</sup>. Existem várias classes de fármacos que podem auxiliar na resolução da CI, como os laxativos formadores de massa, emolientes, osmóticos e estimulantes<sup>(1,8,11,14-16)</sup>. A escolha do fármaco laxativo deve ser baseada na eficácia, segurança e perfil de efeitos colaterais<sup>(5)</sup>.

Laxativos formadores de massa, como o *psyllium* e a poliacarboxilato, cujo mecanismo de ação decorre de efeito hidrofílico, com acúmulo de líquido no lúmen intestinal, aumento de volume e amolecimento do bolo fecal, aumentam a motilidade gastrointestinal e a frequência de evacuações<sup>(6,11,17)</sup>. Os emolientes lubrificam as fezes, facilitando a exoneração<sup>(5,11,15)</sup>. Os laxativos osmóticos produzem retenção osmótica de água no lúmen intestinal, estimulando a secreção de fluido e a motilidade<sup>(5,15)</sup>.

Os laxativos irritativos ou estimulantes, além da retenção de água no lúmen intestinal e aumento da motilidade, estimulam a secreção de água e eletrólitos para a luz intestinal. São derivados do difenilmetano (fenolftaleína e bisacodil) ou derivados da antraquinona, como senna, cáscara sagrada, ruibarbo e aloé<sup>(5,11,15)</sup>.

Os laxativos estimulantes, derivados da antraquinona, são classificados como laxativos fitoterápicos devido à sua origem natural<sup>(18)</sup>. Os medicamentos fitoterápicos para a CIFC vêm sendo amplamente utilizados.

Entre os ativos fitoterápicos, destacam-se a *Senna alexandrina* e a *Cassia fistula* como plantas de eficácia clínica no tratamento da CIFC. No Brasil, a *Senna alexandrina* é citada como ativo fitoterápico eficaz pela resolução 89 de 16 de março de 2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para CI<sup>(19)</sup>.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia clínica da composição de *Cassia fistula* + *Senna alexandrina* Miller (geleia sem açúcar) em pacientes com CIFC diagnosticada segundo os Critérios de Roma III.

## MÉTODOS

Estudo unicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com Grupo Placebo (GP), envolvendo 96 voluntários. Foram incluídos voluntários com idade entre 18 e 59 anos, com diagnóstico de CIF, conforme os Critérios de Roma III, e que apresentavam a maioria das fezes classificadas como tipo 1 ou 2, de acordo com a escala de Bristol.

Para o diagnóstico de CIF conforme os Critérios de Roma III<sup>(13)</sup>, os indivíduos deveriam apresentar critérios preenchidos por 3 meses, com sintomas iniciados, pelo menos, 6 meses antes do diagnóstico. Além disso, insuficiência de critérios para a síndrome do intestino irritável, fezes amolecidas raramente relatadas sem a utilização de laxativos, e duas ou mais das seguintes queixas: menos de três evacuações por semana, esforço, fezes endurecidas ou em cíbalos, sensação de evacuação incompleta, sensação de obstrução ou bloqueio anorretal, manobras digitais para facilitação, todas em pelo menos 25% das evacuações.

A escala de Bristol, utilizada no estudo, foi uma medida para ajudar os indivíduos a descreverem a consistência das fezes. De acordo com essa escala, fezes tipo 1 são bolinhas separadas e duras, difíceis de passar; tipos 2 e 3 apresentam formato de salsicha, mas com segmentações (tipo 2) e fendas (tipo 3); as do tipo 4 são em formato de salsicha, lisas e macias; as do tipo 5 se apresentam como pedaços moles, com contornos nítidos e fáceis de passar; as do tipo 6, são pedaços aerados com contornos esgarçados; e as fezes do tipo 7 são aquosas e sem partes sólidas<sup>(1)</sup>.

Os voluntários não poderiam ter histórico anterior ou atual de distúrbio neurológico, metabólico ou endócrino, ausência de constipação causada por cirurgia anterior, obstrução intestinal incluindo câncer de cólon ou reto, síndrome do intestino irritável ou doença inflamatória intestinal. Também não poderiam estar em tratamento contínuo com fármacos analgésicos, anticolinérgicos, suplementos de ferro ou alumínio, opioides, anti-hipertensivos, bloqueadores do canal de cálcio e bloqueadores ganglionares.

O estudo teve a duração de 70 dias, sendo os primeiros 10 dias o período de pré-tratamento, seguido por 30 dias de tra-

tamento e, posteriormente, por 30 dias de seguimento. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi realizada uma avaliação para o diagnóstico de CIF mediante os Critérios de Roma III e os voluntários receberam instruções para uma dieta rica em fibras, ingestão de água e atividade física. Após o período de pré-tratamento, confirmou-se a persistência do diagnóstico de CIF, e os voluntários foram randomizados em dois grupos.

Os tratamentos a serem comparados, ativo (Grupo Ativo – GA) e GP, foram armazenados em embalagens idênticas, indistinguíveis, com exatamente o mesmo tamanho e forma e com conteúdo de cor, aparência e sabor idênticos.

O produto do GA era composto pela combinação *Cassia fistula* + *Senna alexandrina* Miller e excipientes *Tamarindus indica*, *Glycyrrhiza glabra*, *Coriandrum sativum*, ácido cítrico, metilparabeno, sorbato de potássio, pectina, petrolato líquido, ameixa, aroma de ameixa, sorbitol e água purificada (Naturetti® Geleia sem açúcar, Sanofi-Aventis). O produto placebo continha os excipientes nas mesmas doses do produto do estudo, sem os princípios ativos *Cassia fistula* + *Senna alexandrina* Miller. Os produtos dos dois grupos foram fornecidos pela Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

A administração do fármaco no GA e no GP foi de uma colher de chá (5g), diariamente, ao deitar, durante 30 dias. Foram fornecidos aos sujeitos da pesquisa uma colher medida e um folheto explicativo de “Instruções para uso das Medicamentos do Estudo Clínico”.

Durante todos os períodos do estudo, os participantes preencheram um diário com informações sobre o número de evacuações, tipo de consistência das fezes de acordo com a escala de Bristol, evacuação com dor, esforço, sensação de evacuação incompleta, sensação de bloqueio e uso de manobras manuais, adesão à recomendação de dieta e exercícios e ingestão do fármaco do estudo e o de resgate.

O uso de fármaco de resgate, fitoterápico simples, laxante, intensificador de material fecal contendo como princípio ativo *Plantago ovata* Forsk, foi permitido durante os períodos de tratamento e de seguimento, após mais de 4 dias sem evacuação ou no caso de desconforto abdominal causado pela constipação. Em caso de utilização do medicamento de resgate na fase de tratamento, o medicamento do estudo não deveria ser interrompido. Em caso de interrupção do tratamento devido a um número excessivo de evacuações diárias ou devido a eventos adversos, o tratamento poderia ser reiniciado após 3 dias sem evacuação ou após remissão espontânea dos eventos adversos.

A avaliação da eficácia foi realizada por meio da frequência média de evacuações, calculada pelo número de dias com evacuação no período de tratamento dividido pelo número de dias do período de tratamento, sendo aplicado o mesmo racional para o período de seguimento, e pela consistência média das fezes, calculada para os períodos de tratamento e seguimento, de acordo com a escala de Bristol, sendo que os tipos 1 e 2 indicaram constipação; 3 e 4, fezes ideais; e 5, 6 e 7, tendência à diarreia. Também foi avaliada a melhora global da constipação, definida pelo aumento da frequência média de evacuações no período de tratamento em comparação com o período pré-tratamento, associado com uma classificação da consistência média

das fezes, de acordo com a escala de Bristol predominantemente com valor maior que 2, no período de tratamento.

Outras variáveis de eficácia foram avaliadas como secundárias, sendo elas: número de dias seguidos sem evacuação, proporção de evacuações com dor, esforço, sensação de evacuação incompleta ou bloqueio, uso de manobras manuais para facilitar a defecação, além da proporção de participantes que aderiram às recomendações para dieta rica em fibras, à ingestão adequada de água e à prática de exercícios físicos, o uso do fármaco de resgate e o nível de melhora da constipação, segundo a avaliação dos participantes.

Todos os participantes que fizeram uso de ao menos uma dose das medicações do estudo foram considerados como população intenção de tratar (*intention to treat* – ITT). Todos os participantes que fizeram uso de ao menos uma dose das medicações do estudo e que tinham algum dado disponível para avaliação dos objetivos primários ou secundários de eficácia do estudo, independentemente de terem sido aderentes ao protocolo e aos procedimentos do estudo, foram considerados pertencentes à população ITT modificada (ITTM). Os participantes que completaram todos os períodos do estudo, sem nenhuma violação importante do protocolo, foram considerados na população per protocolo (PP).

O teste *t* de Student foi aplicado para comparar GP e GA, quanto à frequência média de evacuações e à consistência média das fezes, nos períodos de pré-tratamento, tratamento e seguimento. Esse teste também foi utilizado para comparar os parâmetros secundários de eficácia.

Os respectivos teste qui-quadrado, risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados para comparar os grupos de estudo, para as populações ITT e PP, quanto à proporção de participantes que atingiu um aumento da frequência média de evacuações no período de tratamento em comparação com o pré-tratamento; uma classificação da consistência média das fezes, de acordo com a escala de Bristol, predominantemente com valor >2 no período de tratamento; e a melhora global da constipação, com aumento da frequência média de evacuações no período de tratamento em comparação com o período pré-tratamento, junto de uma classificação da consistência média das fezes, de acordo com a escala de Bristol, predominantemente com valor >2, no período de tratamento. Para a melhora global da constipação também foi calculado o IC95% para a diferença entre a melhora global da constipação no GA e no GP.

As variáveis de segurança analisadas foram: hemograma com plaquetas, colesterol e frações, transaminases (TGO/TGP), bilirrubinas (total e direta), fosfatase alcalina, creatinofosfoquinase, ureia, creatinina, glicemia de jejum, sódio, potássio, exame qualitativo de urina (EQU), e eventos adversos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul sob processo 09/04537.

## RESULTADOS

Foram admitidos no estudo 117 participantes, sendo que 21 (17,9%) foram excluídos por falhas de triagem. Foram ran-

domizados 96, 48 (50,0%) para o GA e 48 (50,0%) para o GP. Dos 96 participantes randomizados, 84 (87,5%) foram acompanhados até o final do período de tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a idade nos dois grupos no momento da inclusão ( $p=0,701$ ). Quanto à etnia, a maioria era caucasiana, 35 (72,9%) e 44 (91,7%) participantes, respectivamente, no GP e no GA. Os outros participantes, de ambos os grupos, eram negros. A maioria era do gênero feminino, 46 (95,8%) no GP e 47 (97,9%) no GA.

No período de tratamento, a variável adoção de orientações para dieta rica em fibras, ingestão de água e atividade física não foi estatisticamente significativa para a melhora global da constipação.

O número médio de evacuações no período pré-tratamento foi similar para os grupos de estudo,  $0,40 \pm 0,28$  para o GP e  $0,36 \pm 0,24$  para o GA, não sendo detectada diferença estatística significativa entre eles ( $p=0,483$ ). Entretanto, no período de tratamento, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,004$ ). O número médio de evacuações foi maior no GA ( $0,89 \pm 0,39$ ) do que no GP, ( $0,64 \pm 0,40$ ), conforme a tabela 1.

O mesmo ocorreu para a variável consistência média das fezes, no período pré-tratamento, que se apresentou similar nos grupos de estudo, não sendo detectada diferença estatística entre eles ( $p=0,879$ ). Já no período de tratamento, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,0003$ ). O número médio de evacuações classificadas como tipo >2 foi maior no GA ( $0,66 \pm 0,31$ ) do que no GP ( $0,41 \pm 0,30$ ) conforme a tabela 2.

**Tabela 1.** Frequência média de evacuações por período e grupos

FME	Período pré-tratamento		Período de tratamento	
	GP n=41	GA n=43	GP n=41	GA n=43
Média (DP)	0,40 (0,28)	0,36 (0,24)	0,64 (0,40)	0,89 (0,39)
Mediana	0,3	0,3	0,5	0,8
Mínimo-máximo	0,1-1,3	0,1-1,5	0,2-1,6	0,1-2,0
Valor de p	0,483		0,004	

FME: frequência média de evacuações; GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; DP: desvio padrão.

**Tabela 2.** Número de evacuações classificadas como tipo >2 por período e grupos

CMF	Período pré-tratamento		Período de tratamento	
	GP n=41	GA n=43	GP n=41	GA n=43
Média (DP)	0,21 (0,31)	0,20 (0,29)	0,41 (0,30)	0,66 (0,31)
Mediana	0,0	0,0	0,4	0,7
Mínimo-máximo	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0- 1,0
Valor de p	0,879		0,0003	

CMF: consistência média das fezes; GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; DP: desvio padrão.

Quanto à melhora global da constipação, para a população ITTm, foi observada uma diferença estatística significativa entre os grupos de estudo. A proporção de participantes que apresentou melhora global da constipação foi de 65,1% no GA e 22% no GP ( $p<0,0001$ ). A diferença entre o GA e GP foi de 43,1%, com IC95% associado de 21,9%-65,0%. O risco relativo indicou aumento da melhora global da constipação para o GA em relação ao GP de 2,966, com IC95% associado de 1,600-5,499, conforme a tabela 3.

Resultado semelhante observou-se na população PP, na qual foi detectada diferença estatística significativa entre os grupos. A diferença entre o GA e o GP foi de 35,2% com um IC95% associado de 12,9%-48,1%. RR indicou um aumento da melhora global da constipação para o GA em relação ao GP de 2,215, com um IC95% associado de 1,277-2,654, conforme a tabela 4.

Os resultados encontrados na população ITT para a melhora global da constipação também foram muito similares aos observados na população ITTm. Foi detectada diferença estatística significativa entre os grupos. A diferença entre o GA e GP, para a população, foi de 39,5%, com IC95% associado de 20,0%-59,5%. O risco relativo indicou um aumento da melhora global da constipação para o GA em relação ao GP de 3,111, com um IC95% associado de 1,648-5,874, conforme a tabela 5.

**Tabela 3.** Parâmetros primários de eficácia para população com intenção de tratar modificada (ITTm)

ITTm	GP (n=41) n (%)	GA (n=43) n (%)	X <sup>2</sup> ; valor de p	RR (ativo/placebo); IC95%
FME	28 (68,3)	39 (90,7)	6,527; p=0,0106	1,328; 1,056-1,671
CMF	13 (31,7)	29 (67,4)	10,720; p=0,0011	2,127; 1,297-3,489
MGC	9 (22,0)	28 (65,1)	15,867; p=0,0001	2,966; 1,600-5,499

Diferença entre grupos: 65,1-22,0% = 43,1%;  $p=0,0000$ ; IC95%: 21,9-65%.

GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; FME: frequência média de evacuações; CMF: consistência média das fezes; MCG: melhora global da constipação.

**Tabela 4.** Parâmetros primários de eficácia para população per protocolo (PP)

PP	GP (n=38) n (%)	GA (n=39) n (%)	X <sup>2</sup> ; valor de p	RR (ativo/placebo); IC95%
FME	26 (68,4)	35 (89,7)	5,316; p=0,0211	1,312; 1,031-1,669
CMF	15 (39,5)	26 (66,7)	5,717; p=0,0168	1,689; 1,075-2,654
MGC	11 (28,9)	25 (64,1)	9,555; p=0,0020	2,215; 1,277-2,654

Diferença entre os grupos (MGC): 64,1-28,9% = 35,2 - IC95% 12,9-48,1%.

Comparando-se os períodos de tratamento e de seguimento, verificou-se, para o GA, diferença estatisticamente significativa na frequência média de evacuações ( $p=0,012$ ). A frequência média de evacuações foi maior no período de tratamento (0,89; desvio padrão - DP=0,39) do que no período de seguimento (0,70; DP=0,30). Para o GP, não foi verificada nenhuma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,655$ ) entre os dois períodos do estudo, conforme a tabela 6.

Com relação à consistência média das fezes, verificou-se diferença estatisticamente significativa ( $p=0,043$ ) quando comparados os períodos de tratamento e de seguimento do GA. O número médio de evacuações classificadas de acordo com a escala de Bristol como tipo >2 foi maior no período de tratamento (0,66; DP=0,31) do que no de seguimento (0,50; DP=0,40). Para o GP, não foi verificada nenhuma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,493$ ) entre os dois períodos do estudo para essa variável, conforme a tabela 7.

Para as variáveis secundárias, verificou-se diferença estatística significativa na fase de tratamento, comparando-se o GA e o GP, em número de dias seguidos sem evacuar ( $p=0,048$ ), proporção de evacuações com dor ( $p=0,038$ ), proporção de evacuações com esforço ( $p<0,0001$ ), proporção de evacuações com sensação de evacuação incompleta ( $p=0,0009$ ), proporção de evacuações com sensação de bloqueio ( $p=0,0001$ ) e proporção de evacuações com uso de manobras manuais para facilitar a defecação ( $p=0,024$ ). Não foi observada diferença significativa

para a adesão às recomendações quanto à necessidade de uma dieta rica em fibras, ingestão adequada de água e exercícios físicos ( $p=0,126$ ).

Quanto ao uso de medicamento de resgate durante o período de tratamento, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo para a proporção de participantes que utilizou medicamento de resgate ( $p=0,029$ ) e número de dias de uso ( $p=0,006$ ). Para o GP, o uso de medicamento de resgate foi maior do que para o GA, para ambas as perspectivas, conforme tabela 8.

Ao final do período de tratamento, a avaliação quanto à melhora da constipação foi classificada como melhor ou muito melhor por 70,7% dos participantes do GP e 95,3% dos participantes do GA. Foi observada diferença estatisticamente significativa entre eles ( $p=0,0015$ ), conforme a tabela 9.

Dos 48 participantes randomizados para o GA, 39 (81,3%) relataram algum evento adverso durante o período do estudo, totalizando 259 eventos. No GP, dos 48 randomizados, 41 (85,4%) relataram algum evento adverso, totalizando 335 eventos, conforme a tabela 10.

No GP, 31,3% (15/48) dos participantes relataram pelo menos um evento adverso considerado como relacionado ao medicamento na fase de tratamento. No GA, essa porcentagem foi de 47,9% (23/48). Em ambos os grupos, os eventos adversos mais frequentes relatados na fase de tratamento foram cefaleia, meteorismo e dor abdominal. As porcentagens foram, respectivamente, 35,4, 31,2 e 27,1% no GP e 33,3, 22,9 e 27,1% no GA.

**Tabela 5.** Parâmetros primários de eficácia para população intenção de tratar (ITT)

ITT	GP (n=48) n (%)	GA (n=48) n (%)	X <sup>2</sup> ; valor de p	RR (ativo/placebo); IC95%
FME	28 (58,3)	39 (81,2)	5,978; p=0,0145	1,3929; 1,058-1,834
CMF	13 (27,1)	29 (60,4)	10,836; p=0,0010	2,231; 1,329-3,743
MGC	9 (18,8)	28 (58,3)	15,875; p<0,0001	3,111; 1,648-5,874

Diferença entre os grupos (MGC): 58,3 - 18,8% = 39,5 - IC95% 20-59,5%  
GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; FME: frequência média de evacuações; CMF: consistência média das fezes; MGC: melhora global da constipação.

**Tabela 6.** Frequência média de evacuações nos períodos de tratamento e seguimento

FME	GP (n=41)		GA (n=43)	
	Período de tratamento	Período de seguimento	Período de tratamento	Período de seguimento
Média (DP)	0,64 (0,40)	0,70 (0,40)	0,89 (0,39)	0,70 (0,30)
Mediana	0,5	0,6	0,8	0,7
Mínimo-máximo	0,2-1,6	0,2-2,3	0,1-2,0	0,2-1,3
Valor de p	0,655		0,012	

GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; DP: desvio padrão.

**Tabela 7.** Número de evacuações classificadas como tipo >2 nos períodos de tratamento e seguimento

CMF	GP (n=41)		GA (n=43)	
	Período de tratamento	Período de seguimento	Período de tratamento	Período de seguimento
Média (DP)	0,41 (0,30)	0,50 (0,40)	0,66 (0,31)	0,50 (0,40)
Mediana	0,4	0,4	0,7	0,4
Mínimo-máximo	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Valor de p	0,493		0,043	

CMF: consistência média das fezes; GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; DP: desvio padrão.

**Tabela 8.** Uso de medicamento de resgate no período de tratamento

Medicamento de resgate	Período de tratamento		Valor de p
	GP n=41	GA n=43	
Proporção de sujeitos de pesquisa que utilizaram, n (%)	26 (63,4%)	17 (39,5%)	0,029
Número de dias de uso			
Média (DP)	5,3 (6,0)	2,0 (4,4)	
Mediana	3	0	
Mínimo-máximo	0-19	0-20	0,006

GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; DP: desvio padrão.

**Tabela 9.** Melhora da constipação segundo a avaliação do sujeito de pesquisa no período de tratamento

Melhora da constipação – avaliação do sujeito de pesquisa	Período de tratamento	
	GP n=41 n (%)	GA n=43 n (%)
Muito melhor	10 (24,4)	24 (55,8)
Melhor	19 (46,3)	17 (39,5)
Inalterado	12 (29,3)	2 (4,7)
Pior	0	0
Muito pior	0	0
Valor de p	0,0015	

GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo.

**Tabela 10.** Número de eventos adversos relatados pela população intencional de tratar

	GP		GA	
	n/N	%	n/N	%
Sujeitos de pesquisa com EA				
Pré-inclusão	34/48	70,8	30/48	62,5
Tratamento	35/48	72,9	33/48	68,8
Seguimento	19/38	50,0	14/40	35,0
Qualquer período	41/48	85,4	39/48	81,3
Número de EA relatados				
Pré-inclusão	78/335	23,3	80/259	30,9
Tratamento	159/335	47,5	136/259	52,5
Seguimento	98/335	29,2	43/259	16,6
Qualquer período	335	100	259	100

GP: Grupo Placebo; GA: Grupo Ativo; n/N: número de pacientes com evento adverso dentro do número total de pacientes selecionados; EA: evento adverso.

Em meio aos eventos adversos relatados, nenhum evento adverso grave foi referido, tanto no GP quanto no GA, como também não houve overdose de fármaco. Todos os eventos adversos relatados, em ambos os grupos, foram considerados pelos participantes como recuperados.

## DISCUSSÃO

Os laxantes estimulantes são utilizados há décadas, entretanto seu uso tem sido prejudicado por alguns mitos e equívocos, quanto à segurança e à tolerabilidade<sup>(12)</sup>. O uso de laxantes estimulantes foi desencorajado no passado, pelo fato de alguns estudos evidenciarem que o uso por um período longo poderia causar complicações, como neuropatia mioentérica, levando ao cólon catártico e também à melanose colônica<sup>(12,18)</sup>.

O cólon catártico é uma alteração anatômica e fisiológica, que pode ocorrer nos cólons com uso crônico e abusivo de laxativos estimulantes<sup>(18)</sup>. Exames radiológicos demonstram o cólon com atonia e dilatação<sup>(18)</sup>. Os resultados de um estudo retrospectivo em pacientes que utilizaram laxantes estimulantes,

derivados do difenilmetano ou da antraquinona, cronicamente (mais de três vezes por semana durante 1 ano ou mais) não apresentaram diferença estatística quanto à dilatação do cólon, quando comparados com o grupo placebo, mas apresentaram diferença significativa com relação à perda de haustrações, que foi observada em 28% dos usuários de laxativos estimulantes contra nenhum paciente no grupo placebo<sup>(20)</sup>.

A melanose colônica se caracteriza pela pigmentação escura da mucosa intestinal e, ao exame microscópico, observa-se acúmulo de lipofuscina nos macrófagos localizados logo abaixo da mucosa<sup>(12)</sup>. A melanose colônica pode ser causada por outros fatores e por outras classes de laxativos, além dos derivados da antraquinona<sup>(18)</sup>. Estudos demonstraram o surgimento de melanose colônica em pacientes que utilizaram laxantes derivados da antraquinona por 4 a 12 meses, entretanto essa alteração desapareceu após 6 a 11 meses após a interrupção da medicação<sup>(18)</sup>.

O uso crônico e abusivo dos laxantes estimulantes pode desencadear o aparecimento de complicações, conforme descrito anteriormente, entretanto essas alterações geralmente são reversíveis após a suspensão da medicação.

A *senna* apresenta como mecanismos de ação o efeito na motilidade do intestino grosso pelo estímulo das contrações peristálticas e a inibição de contrações locais, resultando em um trânsito acelerado do cólon, e, assim, reduzindo a absorção de fluídos e a influência na secreção de fluídos e eletrólitos pelo cólon<sup>(18)</sup>. Devido ao trânsito acelerado e ao curto tempo de contato do fitoterápico no cólon, há uma redução de líquidos e eletrólitos por meio do intestino grosso, com aumento do volume e da pressão do conteúdo intestinal. Isso irá estimular a motilidade do cólon, resultando em contrações propulsivas. Além disso, existe um estímulo da secreção de cloreto ativo, o que aumenta o conteúdo de água e de eletrólitos no intestino.

Estudos sistemáticos, identificando a farmacocinética da *senna*, ainda não se encontram disponíveis na literatura. Entretanto, é suposto que a mesma é absorvida na parte superior intestinal<sup>(18,21,22)</sup>. O tempo de ação da *senna* é de 8 a 10 horas<sup>(15)</sup>, devido ao tempo requerido para o transporte ao cólon e para a metabolização do fitoterápico em compostos ativos.

No presente estudo observamos que, para os parâmetros de eficácia primária, frequência média de evacuações e consistência média das fezes, o GA apresentou melhor desempenho do que o GP. A proporção de participantes que apresentou melhora global da constipação foi superior no GA.

Quanto à maioria dos objetivos secundários de eficácia, como número de dias seguidos sem evacuação, proporção de evacuações com dor, com esforço, com sensação de evacuação incompleta, com fezes bloqueadas e com uso de manobras manuais para facilitar a defecação, o GA apresentou melhor desempenho do que o GP. De acordo com a avaliação dos participantes sobre a melhora da constipação, o GA apresentou melhor desempenho do que o GP.

O produto placebo continha em seus ingredientes excipientes com propriedades laxativas, como tamarindo, sorbitol, amêixa descaroçada e outros. Assim, era esperada alguma ação laxativa também com o produto placebo. Todavia, o GA mostrou-se superior ao GP em termos de eficácia ao incluir os ativos *Senna alexandrina Miller* e *Cassia fistula*.

Observou-se, no estudo, que a adoção das orientações para dieta rica em fibras, prática de exercícios físicos e maior ingestão hídrica, bem como o uso do fármaco de resgate, não interferiram significativamente nos resultados entre os grupos analisados.

Portanto, a melhora global da constipação não foi correlacionada com a adoção das medidas gerais e do uso do fármaco de resgate nos diversos subgrupos analisados. Entretanto, quando utilizada a regressão logística, o uso de fármaco de resgate foi considerado estatisticamente significativo como preditor da melhora global da constipação (4,6308;  $p=0,0314$ ), sendo que, aumentando em 1 dia o uso de fármaco de resgate, espera-se cerca de 16% de redução na chance de melhora global da constipação.

## CONCLUSÃO

A constipação intestinal é um sintoma muito frequente e que afeta a Qualidade de Vida dos indivíduos, além de estar associada a custos substanciais ao sistema de saúde.

Atualmente, há um grande número de medicações que podem ser utilizadas nos casos de constipação intestinal em associação à mudança de hábitos de vida. Entre os ativos fitoterápicos, destaca-se a *Senna alexandrina* Miller e a *Cassia fistula* como plantas de eficácia clínica no tratamento da constipação intestinal crônica funcional.

O produto Naturetti® geleia sem açúcar apresentou um comportamento seguro e eficaz no presente estudo clínico quando comparado ao Grupo Placebo, sendo uma alternativa para tratamento da constipação intestinal crônica funcional.

## AGRADECIMENTOS

O presente artigo, fruto do estudo clínico conduzido pelo Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho Ltda., foi patrocinado e supervisionado pela Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., responsável pelo apoio financeiro que viabilizou a investigação.

## REFERÊNCIAS

1. World Gastroenterology Organization. Global Guardian of Digestive Health. Serving the World. WGO Practice Guidelines. Constipation- update with cascades [Internet]. Wilwaukee, WI: WGO; 2013. [cited 2012 Dec 21]. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html>
2. Lacy BE, Levenick JM, Crowell M. Chronic constipation: new diagnostic and treatment approaches. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(4):233-47.
3. Locke GR 3<sup>rd</sup>, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1761-6.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480-91.
5. Pampati V, Fogel R. Treatment options for primary constipation. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004;7(3):225-33.
6. Bosshard W, Dreher R, Schnegg JF, Bula CJ. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging*. 2004;21(14):911-30.
7. Rao SS, Go JT. Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options. *Clin Interv Aging*. 2010;5:163-71.
8. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(2):227-36.
9. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1360-8. Comment in: *N Engl J Med*. 2004 Mar 18; 350(12):1259-60; author reply 1259-60.
10. Locke GR 3<sup>rd</sup>, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology*. 2000;119(6):1766-78.
11. Leung L, Riutta T, Kotecha J, Rosser W. Chronic constipation: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(4):436-51.
12. Brenner DM. Stimulant laxatives for the treatment of chronic constipation: is it time to change the paradigm? *Gastroenterology*. 2012;142(2):402-4. Comment on: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(7):577-83.
13. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377-90.
14. Gray JR. What is chronic constipation? Definition and diagnosis. *Can J Gastroenterol*. 2011;25 Suppl B:7B-10B.
15. Godding EW. Laxatives and the special role of senna. *Pharmacology*. 1988; 36Suppl 1:230-6.
16. Wald A. Appropriate use of laxatives in the management of constipation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(5):410-4
17. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):718-27.
18. van Gorkom BA, de Vries EG, Karrenbeld A, Kleibeuker JH. Review article: anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(4):443-52.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa n. 5 de 11 de dezembro de 2008. Determina a publicação da "Lista de Medicamentos fitoterápicos de registro simplificado". Brasília: ANVISA; 2008. [citado 2013 Out 16]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/IN\\_N\\_5\\_2008\\_anvisa.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/IN_N_5_2008_anvisa.pdf)
20. Joo JS, Ehrenpreis ED, Gonzalez L, Kaye M, Breno S, Wexner SD, et al. Alterations in colonic anatomy induced by chronic stimulant laxatives: the cathartic colon revisited. *J Clin Gastroenterol*. 1998; 26(4):283-6.
21. Ulbricht C, Conquer J, Costa D, Hamilton W, Higdon ER, Isaac R, et al. An evidence-based systematic review of senna (*Cassia senna*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl*. 2011;8(2):189-238.
22. Morales MA, Hernández D, Bustamante S, Bachiller I, Rojas A. Is senna laxative use associated to cathartic colon, genotoxicity, or carcinogenicity? *J Toxicol*. 2009;2009:287247.

# Síndrome metabólica e sua relação com escores de risco cardiovascular em adultos com doenças crônicas não transmissíveis

## *Metabolic syndrome and its relationship with cardiovascular risk scores in adults with non-communicable chronic diseases*

Priscila Matos de Pinho<sup>1</sup>, Liliane Maria Messias Machado<sup>2</sup>, Rosileide de Souza Torres<sup>3</sup>, Sérgio Eduardo Moura Carmin<sup>1</sup>, Wanderson André Alves Mendes<sup>4</sup>, Ana Carla Moreira da Silva<sup>5</sup>, Marília de Souza Araújo<sup>2</sup>, Edson Marcos Leal Soares Ramos<sup>6</sup>

Recebido do Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém, PA, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** A síndrome metabólica é caracterizada pela concomitância de distúrbios metabólicos e hemodinâmicos, representando a anormalidade mais comum da atualidade. Diante de sua importância no contexto das doenças cardiovasculares, é preocupante o fato de essas desordens estarem se tornando cada vez mais frequentes nas populações, pois, além da elevada prevalência, suas complicações crônicas comprometem a qualidade de vida e a sobrevivência da população. **MÉTODOS:** Pesquisa do tipo transversal realizada em adultos com doenças crônicas não transmissíveis. Utilizou-se um questionário de pesquisa referente à avaliação: antropométrica, bioquímica, hemodinâmica e de consumo alimentar. Foi investigada a presença de síndrome metabólica. Além disso, calculou-se o escore de risco de Framingham. Aplicaram-se os testes *t* de

Student, exato de Fisher e análise de componentes principais. **RESULTADOS:** Houve elevada prevalência de síndrome metabólica. Os dados antropométricos, bioquímicos e hemodinâmicos apresentaram-se alterados, principalmente em pacientes com essa afecção. O escore de alimentos cardioprotetores foi superior ao dos alimentos promotores de risco cardiovascular, independente da presença da síndrome. Quanto ao escore de risco de Framingham, houve maior prevalência de todos os níveis de risco em pacientes com síndrome metabólica. A análise de componentes principais indicou a existência de pelo menos dois processos fisiopatológicos que atuam no agrupamento dos fatores de risco cardiovascular e para síndrome metabólica, sendo fortemente carregados pela glicemia e triglicerídeos. **CONCLUSÃO:** Os adultos avaliados agregaram inúmeros fatores de risco relacionados à síndrome metabólica e às doenças cardiovasculares, o que agrava ainda mais o prognóstico de um paciente com doenças crônicas não transmissíveis.

**Descritores:** Consumo de alimentos; Doenças cardiovasculares; Doenças crônicas; Fatores de risco; Síndrome X metabólica

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Metabolic syndrome is characterized by the coexistence of metabolic and hemodynamic disturbances, representing the most common abnormality of present time. Because of its importance in the context of cardiovascular diseases, the fact that these disorders are becoming increasingly frequent in populations is worrisome, as besides the high prevalence, its chronic complications compromise population's quality of life and survival. **METHODS:** Cross-sectional research performed in adults with chronic non-communicable diseases. We used a questionnaire survey for assessing: anthropometric, biochemical, hemodynamic and food consumption issues. We investigated the presence of metabolic syndrome. In addition, Framingham risk score was calculated. We used the Student's *t*-test and Fisher's exact test and the principal component analysis. **RESULTS:** There was a high prevalence of metabolic syndrome. Alterations were seen on anthropometric, biochemical, and hemodynamic data, especially in patients with this syndrome. The score for cardioprotective

1. Nutricionista. Faculdade de Nutrição, Escola Superior da Amazônia, Belém, PA, Brasil.

2. Nutricionista. Faculdade de Nutrição, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

3. Nutricionista. Faculdade de Nutrição, Escola Superior da Amazônia; Hospital Universitário João de Barros Barreto; Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, Belém, PA, Brasil.

4. Nutricionista. Residente do Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém, PA, Brasil.

5. Nutricionista. Câmara dos Deputados de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

6. Estatístico. Faculdade de Estatística, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

Data de submissão: 19/07/2013 – Data de aceite: 23/11/2013

#### Endereço para correspondência:

Priscila Matos de Pinho  
Rua Dr. Moraes, Passagem Vereador Emanuel Ò de Almeida, 67 – Nazaré  
CEP: 66035-070 – Belém, PA, Brasil  
Tel.: (91) 8122-6898 – E-mail: priscilapinho.nut@gmail.com

Esta pesquisa faz parte do projeto "Avaliação e conduta nutricional para portadores de doenças crônicas não transmissíveis", o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUIBB (protocolo 418/2010) por estar de acordo com a resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil.

food was higher than that for foods that increase the risk of heart diseases, regardless of the presence of metabolic syndrome. As for the Framingham risk score, there was a higher prevalence of all risk levels in patients with metabolic syndrome. Principal components analysis indicated the existence of at least two pathophysiological processes that operate in the clustering of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome, and they are heavily loaded by glucose and triglycerides. **CONCLUSION:** Adults assessed added numerous risk factors associated with metabolic syndrome and cardiovascular disease, which further worsens the prognosis of a patient with chronic diseases.

**Keywords:** Consumption of food; Cardiovascular diseases; Chronic disease; Risk factors; Metabolic syndrome X

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, observam-se diversas transformações no padrão de morbimortalidade, em decorrência dos processos de transição demográfica, epidemiológica e nutricional, bem como em virtude das mudanças no estilo de vida da sociedade moderna, que incluíram o aumento do sedentarismo, do etilismo e do tabagismo<sup>(1-3)</sup>.

As modificações ocorridas no cenário demográfico resultam em aumento substancial do número de idosos, sendo acompanhadas por modificações no perfil nutricional da população, com redução na ocorrência da desnutrição, ao mesmo tempo em que se registra o aumento crescente da obesidade, bem como alterações no perfil epidemiológico, com redução das doenças infecciosas e aumento crescente das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), tais como obesidade, diabetes *mellitus* (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), condições que, por sua vez, frequentemente cursam com alterações no perfil lipídico<sup>(1,4)</sup>.

Esse cenário vem acarretando intensas modificações no estado de saúde da população, tendo como consequência a maior exposição dos indivíduos aos fatores de risco relacionados às DCNT e contribuindo para a epidemia crescente dessas doenças<sup>(2,4)</sup>.

A concomitância de distúrbios metabólicos e hemodinâmicos, como hiperglicemia, HAS, obesidade abdominal e dislipidemia, definida por lipoproteína de baixa densidade (LDL) alta, triglicérides (TG) elevados e lipoproteína de elevada densidade (HDL) baixa, compõe a chamada síndrome metabólica (SM). Assim, a SM é uma designação que não se refere a uma doença específica, mas a uma constelação de fatores de risco de origem metabólica, que têm tendência a se agruparem<sup>(5-10)</sup>.

A SM representa a anormalidade metabólica mais comum da atualidade, estima-se que a prevalência mundial dessa síndrome, em adultos, seja entre 20 e 25%, e em regiões do Brasil, entre 18 e 30%, sendo mais evidente sua ocorrência com a elevação da faixa etária e quando se avaliam grupos de indivíduos com uma determinada doença, como DM, HAS e obesidade<sup>(3,9,11)</sup>.

Além disso, essa síndrome merece atenção especial em razão de suas complicações e pelo importante impacto na morbimortalidade, sendo a maior responsável por eventos cardiovasculares na população. Ela também está associada ao maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), em cerca de 2 vezes, e ao aumento estimado da mortalidade geral e cardio-

vascular, em cerca de 1,5 e 2,5 vezes, respectivamente, representando, desse modo, um sério problema de saúde pública da atualidade, com relevantes repercussões na prática clínica<sup>(3,6,12,13)</sup>.

Tendo em vista a importância da SM no contexto das doenças metabólicas e cardiovasculares, é preocupante o fato de essas desordens se tornarem cada vez mais frequentes nas populações, pois, além da elevada prevalência, suas complicações crônicas comprometem a Qualidade de Vida e a sobrevivência da população<sup>(13,14)</sup>.

Apesar da SM ser um transtorno que apresenta importantes implicações clínicas, frequentemente ela não é detectada até uma fase tardia, quando já ocorrem manifestações de DM ou complicações cardiovasculares. Logo, o diagnóstico da SM tornou-se uma importante ferramenta, por permitir avaliar, precocemente, o risco de desenvolvimento das desordens cardiometabólicas e delinear estratégias terapêuticas específicas<sup>(13)</sup>.

Dessa forma, verifica-se a importância de estratégias preventivas para diminuir a incidência e desacelerar a progressão da SM. Uma delas é estabelecer o diagnóstico precocemente e a outra é aplicar o tratamento associado à modificação do estilo de vida<sup>(12)</sup>. Entretanto, a tarefa de prevenir a SM e de diminuir seus fatores de risco têm sido dificultada pelo fato de a maioria desses fatores se manifestarem de forma agrupada<sup>(4)</sup>.

Diante desse contexto, o presente estudo teve como objetivo relacionar a SM com escores de risco cardiovascular em adultos com DCNT.

## MÉTODOS

Pesquisa clínico-transversal e analítica, realizada com adultos portadores de DCNT atendidos no ambulatório de nutrição do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), localizado na área metropolitana de Belém (PA).

A coleta de dados ocorreu entre maio de 2010 e outubro de 2011, com uma amostra aleatória simples, constituída por 70 adultos de ambos os gêneros.

Foram considerados critérios de inclusão: idade entre 20 e 59 anos; possuir diagnóstico de DM, obesidade e/ou HAS; ser atendido no Ambulatório de Nutrição do HUIBB. Todos os participantes aceitaram participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de exclusão contemplaram: não apresentar exames bioquímicos atualizados e não estar apto física e mentalmente para ser avaliado.

Por meio de um formulário de pesquisa, foi realizada a anamnese e foram coletados dados referentes à identificação do paciente (gênero e idade); aos exames laboratoriais (glicemia de jejum, colesterol total – CT, HDL, LDL e TG); à pressão arterial (PA); à antropometria (peso, estatura, índice de massa corpórea – IMC, e circunferência da cintura – CC); ao estilo de vida (tabagismo, etilismo e sedentarismo) e ao consumo alimentar (por meio do Questionário de Frequência Alimentar Simples – QFAS).

Todas as informações foram obtidas a partir do prontuário do paciente, exceto as avaliações antropométrica, alimentar e a PA, que foram realizadas no Laboratório de Estudos em Patologia Nutricional pelos pesquisadores.

A aferição do peso e da estatura foi realizada com base nas recomendações de Jelliffe<sup>(15)</sup>. O peso foi obtido por meio de uma balança mecânica, tipo plataforma, com escala de 100g, modelo 104A (*Welmy*, Indústria e Comércio Ltda., Santa Bárbara do Oeste, SP, Brasil). O paciente foi posicionado de pé, no centro da base da balança, descalço e com roupas leves. Já a estatura foi mensurada com estadiômetro acoplado à própria balança mecânica, com precisão de 0,5cm e alcance máximo de 2m. A aferição da estatura foi realizada com o indivíduo descalço em posição ortostática, corpo erguido em extensão máxima, cabeça ereta, costas e a parte posterior dos joelhos encostados ao antropômetro e calcanhares juntos<sup>(15)</sup>.

O IMC foi calculado a partir dos dados de massa corporal e estatura, sendo dado pela fórmula em kg/m<sup>2</sup>. Os valores oriundos desse cálculo foram comparados com o padrão de referência para adultos<sup>(16)</sup>.

A CC foi mensurada utilizando uma fita métrica não extensível (Sanny, American Medical do Brasil Ltda., São Bernardo do Campo, SP, Brasil). A aferição foi realizada com o paciente em posição ortostática. A fita circundou o indivíduo no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, sem fazer pressão, e a leitura foi realizada no momento da expiração. A CC foi classificada de acordo com a Federação Internacional de Diabetes<sup>(17)</sup>.

A PA foi aferida utilizando o aparelho G. Tech Monitor Digital Pressão Arterial (Onbo Electronics Co., China), com o indivíduo em repouso mínimo de 5 minutos, sentado, com os pés apoiados no chão, braço elevado ao nível do coração e livre de roupas, apoiado com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido. A classificação da PA foi feita de acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>(18)</sup>.

Foram utilizados como padrões de referência para glicemia de jejum os valores adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>(19)</sup>. Para CT, LDL, HDL e TG, foram utilizados como padrão de referência os valores adotados pela IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose<sup>(20)</sup>.

Todos os pacientes faziam uso de fármaco hipoglicemiante, hipotensor ou hipolipemiante, de acordo com o tratamento de suas respectivas doenças de base.

Para o diagnóstico de SM, foram utilizados os critérios estabelecidos pela IDF<sup>(17)</sup>, o qual considera a CC elevada (>80cm para mulheres e >90cm para homens) como componente obrigatório, além da presença de pelo menos mais dois dos seguintes componentes: PA≥130x85mmHg ou uso de anti-hipertensivo; glicemia de jejum ≥100mg/dL ou diagnóstico de DM tipo 2; TG≥150mg/dL; e HDL-c <40mg/dL para os homens e <50mg/dL para as mulheres.

Para a avaliação dos hábitos alimentares, foi aplicado um QFAS adaptado de Fornés et al.<sup>(21)</sup>, o qual é composto por duas categorias de alimentos, sendo elas alimentos de risco para as DCV (Grupo I) e alimentos protetores ou não considerados de risco para as DCV (Grupo II). Grupo I: produtos lácteos integrais; gorduras de origem animal; gorduras de origem vegetal; carnes e ovos; açúcares e doces; comidas regionais; embutidos; industrializados; enlatados; e lanches/petiscos; compuseram o Grupo II: frutas e sucos naturais; hortaliças; leguminosas; tubérculos; peixe; azeite; e cereais e derivados.

Os grupos foram estabelecidos com base na metodologia utilizada por Fornés et al.<sup>(21)</sup> e adaptada às características deste estudo. Assim, foram incluídos alimentos de uso regional, que são comumente consumidos.

Para a avaliação do QFAS foram adotadas sete categorias de frequência de consumo (S), e, para cada uma delas, foi atribuído um valor ponderado baseado no consumo anual, de forma crescente conforme a frequência (S1=0; S2=0,03; S3=0,08; S4=0,22; S5=0,50; S6=0,79; S7=1), sendo o valor mínimo correspondente a alimentos não consumidos e o máximo ao consumo diário<sup>(21)</sup>.

Os escores de consumo I e II foram obtidos por meio da somatória dos valores correspondentes a cada um dos alimentos que compunham os Grupos I e II, respectivamente de cada indivíduo.

Para análise do risco cardiovascular, utilizou-se o escore de risco de Framingham (ERF)<sup>(22)</sup>. Nesse escore, cada variável apresenta faixas de valores que possuem pontuações específicas, positivas ou negativas. A pontuação total do escore leva em consideração as seguintes variáveis: gênero, idade, tabagismo, DM, HDL, CT, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). O escore obtido corresponde a um percentual de probabilidade de ocorrência de doença arterial coronariana (DAC) nos próximos 10 anos.

Assim, os indivíduos são classificados nas seguintes categorias: baixo risco apresenta uma probabilidade <10% de eventos cardiovasculares em 10 anos; médio risco entre 10 e 20%; e alto risco >20%<sup>(22)</sup>.

Utilizou-se o Programa Bioestat, versão 5.0<sup>(23)</sup>, para a descrição das variáveis por meio de médias e desvios padrão, bem como para a aplicação do teste *t* de Student, objetivando comparar diferenças entre as médias das variáveis avaliadas e para a aplicação do teste exato de Fisher, visando identificar uma possível dependência entre as categorias das variáveis avaliadas. Foi adotado um nível de significância de 5% para todos os testes.

Utilizou-se o *software* Minitab 14, sendo aplicada a técnica multivariada exploratória de análise de componentes principais (ACP). Os principais objetivos da dessa técnica são reduzir o número de variáveis originais e verificar quais componentes principais explicam uma proporção elevada da variação total associada ao conjunto original. A ACP inicia-se com o cálculo dos autovalores e, posteriormente, dos autovetores da matriz de variâncias-covariâncias ou de uma matriz de coeficientes de correlação entre variáveis. A maior porcentagem de variabilidade total corresponderá ao primeiro autovalor encontrado. O número de componentes principais, que devem ser analisados, é decidido a partir da porcentagem de variância explicada pelos autovalores. Sendo comumente aceito um valor ≥80% de explicação<sup>(23,24)</sup>.

## RESULTADOS

Dos 70 indivíduos avaliados, 60% eram do gênero feminino (n=42). A média de idade obtida foi de 47 anos, com mínimo de 28 e máximo de 59 anos. Em relação às DCNT, verificaram-se DM2, HAS e obesidade em 71,43, 54,29 e 81,43% da amostra,

respectivamente. No que diz respeito ao estilo de vida, constatou-se que 48,57% dos participantes eram sedentários, 42,86% etilistas e 10% tabagistas (Tabela 1).

**Tabela 1.** Variáveis clínicas e de estilo de vida dos adultos estudados

Variáveis	Categoria	n (%)
Gênero	Masculino	28 (40,00)
	Feminino	42 (60,00)
Diabetes <i>mellitus</i>	Sim	50 (71,43)
	Não	20 (28,57)
Hipertensão arterial sistêmica	Sim	38 (54,29)
	Não	32 (45,71)
Obesidade	Sim	57 (81,43)
	Não	13 (18,57)
Síndrome metabólica	Presente	51 (72,86)
	Ausente	19 (27,14)
Gênero de acordo com a presença de síndrome metabólica	Masculino	17 (33,33)
	Feminino	34 (66,67)
Atividade física	Sim	36 (51,43)
	Não	34 (48,57)
Etilismo	Sim	30 (42,86)
	Não	40 (57,14)
Tabagismo	Sim	7 (10,00)
	Não	63 (90,00)

Quanto à presença de SM, também descrita na tabela 1, constatou-se que a maioria – 72,86% (n=51) – apresentavam SM de acordo com os critérios estabelecidos pelo IDF e, destes, 66,67% eram do gênero feminino (n=34).

O valor médio das variáveis antropométricas, bioquímicas e hemodinâmicas, segundo a presença de SM e respectiva análise estatística, está apresentado na tabela 2. Em relação aos indicadores antropométricos, observou-se que a média das variáveis antropométricas obtidas é significativamente superior ao recomendado, exceto para os valores de IMC e de CC masculina, em pacientes sem SM. Entretanto, é importante mencionar que, apesar de não ter sido identificada diferença estatisticamente significativa, os pacientes sem SM também apresentaram excesso de peso de acordo com o IMC, e os homens desse grupo apresentaram CC dentro do limite superior de adequação.

No que se refere às variáveis bioquímicas e hemodinâmicas, verificou-se que a glicemia estava significativamente elevada quando comparada à recomendação, em pacientes de ambos os grupos. Quanto aos valores médios de CT, é importante mencionar que, apesar de não ter sido constatada elevação significativa em pacientes de ambos os grupos, os pacientes com SM apresentaram valores acima do preconizado, enquanto que os valores médios de LDL estavam dentro do recomendado para ambos os grupos. Em relação aos valores médios de TG, observou-se elevação significativa somente para o grupo de pacientes com SM, enquanto que o grupo sem síndrome encontrou-se dentro do preconizado. Já o nível médio de HDL apresentou-se reduzido para gênero feminino com e sem SM, porém com significância estatística apenas para o grupo com SM. No que diz respeito ao perfil hemodinâmico, constatou-se que a PAS apresentou-se significativamente elevada somente para os pacientes com SM e que a PAD apresentou-se bem próxima do limite superior de adequação no referido grupo, enquanto que o grupo sem SM encontrou-se com valores médios de PA dentro do preconizado (Tabela 2).

O escore alimentar, segundo a presença de SM, e a respectiva análise estatística estão apresentados na tabela 3. Pôde-se

**Tabela 2.** Variáveis antropométricas, bioquímicas e hemodinâmicas, segundo a presença de síndrome metabólica (SM), dos adultos estudados

Variável	Recomendação*	Com SM		Valor p	Sem SM		Valor p
		Média	DP		Média	DP	
Glicemia (mg/dL)	<100	161,2	80,7	<0,0001**	144,50	88,70	0,0384**
CT (mg/dL)	<200	205,30	44,20	0,3125	197,90	53,20	0,9322
LDL (mg/dL)	<160	126,33	32,04	<0,0001**	126,10	45,50	0,0055**
TG (mg/dL)	<150	181,71	111,52	0,0412**	114,50	58,30	0,0189**
HDL (mg/dL)	>50 Feminino	44,40	9,50	<0,0001**	49,00	10,00	0,5903
	>40 Masculino	41,06	9,36	0,9796	48,90	11,20	0,0418**
PAS (mmHg)	<130	139,40	20,50	0,0007**	128,60	14,90	0,9155
PAD (mmHg)	<85	84,90	9,10	0,4618	81,90	11,00	0,4133
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	<25	32,71	5,58	<0,0001**	28,05	7,75	0,0980
CC (cm)	<80 Feminino	100,85	12,74	<0,0001**	94,50	16,17	0,0301**
	<90 Masculino	103,41	8,37	<0,0001**	89,00	9,30	0,7560

\*Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009<sup>(19)</sup>; IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose 2007<sup>(20)</sup>; VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão 2010<sup>(18)</sup>; Organização Mundial de Saúde, 1998<sup>(16)</sup>; Federação Internacional de Diabetes, 2005<sup>(17)</sup>; \*\* teste *t* de Student; p<0,05: diferenças significativas.

DP: desvio padrão; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; HDL: lipoproteína de elevada densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura.

constatar que, apesar dos grupos com e sem SM terem apresentado valores médios dos escores de alimentos cardioprotetores superiores aos escores dos alimentos promotores de risco cardiovascular, somente para o grupo com SM houve diferença estatisticamente significativa entre os escores. Além disso, quando o total de pacientes é analisado, também se observa valor médio superior para o escore de alimentos cardioprotetores.

**Tabela 3.** Escore alimentar, segundo a presença de síndrome metabólica (SM)<sup>(17)</sup>, dos adultos estudados

Grupos	Escore I		Escore II		Valor p
	Média	DP	Média	DP	
Com SM	3,38	1,22	4,15	0,96	0,0006*
Sem SM	3,57	1,36	4,16	0,76	0,1076
Total	3,43	1,25	4,15	0,90	0,0002*

\* Teste t de Student; p<0,05: diferenças significativas.

Escore I: escore dos alimentos de risco cardiovascular<sup>(21)</sup>; Escore II: escore dos alimentos cardioprotetores<sup>(21)</sup>; DP: desvio padrão.

O ERF, segundo a presença de SM e a respectiva análise estatística foram apresentados na tabela 4. No que diz respeito ao nível de risco cardiovascular, observou-se que, apesar de não ter sido constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem SM, houve maior prevalência de todos os níveis de risco em pacientes com SM, sendo de 76,19, 62,50 e 100% dentre os que possuíam risco baixo, moderado e alto, respectivamente.

**Tabela 4.** Escore de risco de Framingham (ERF)<sup>(22)</sup>, segundo a presença de síndrome metabólica (SM)<sup>(17)</sup>, dos adultos estudados

ERF	Com SM n (%)	Sem SM n (%)	Valor p	Total n (%)
Risco baixo (<10%)	32 (76,19)	10 (23,81)	0.5842	42 (100,00)
Risco moderado (10 a 20%)	15 (62,50)	9 (37,50)	0.2569	24 (100,00)
Risco alto (> 20%)	4 (100,00)	0 (0,00)	0.3307	4 (100,00)

\* Teste exato de Fisher; p<0,05: diferenças significativas.

A ACP das variáveis pertencentes aos critérios de SM e ERF, com seus respectivos autovalores e matriz de autovetores, estão apresentados na tabela 5. Foram retidas duas componentes, que explicam 86% da informação contida nas variáveis. A primeira componente foi caracterizada por cargas positivas de glicemia, explicando 52% das variâncias dos dados. Já a segunda componente explicou 33% e foi representada por cargas positivas de TG, como variável mais importante.

**Tabela 5.** Análise de componentes principais com seus respectivos autovalores e matriz de autovetores para as variáveis pertencentes aos critérios de síndrome metabólica e escore de risco de Framingham dos adultos estudados

Variáveis	Cargas dos autovetores	
	Componente principal	
	1ª	2ª
Idade	0,014	-0,006
Tabagismo	-0,000	-0,000
Diabetes <i>mellitus</i>	0,002	-0,002
LDL	0,046	0,081
PAS	-0,024	0,046
PAD	-0,000	-0,006
HDL	-0,018	-0,034
Glicemia	0,902	-0,428
Triglicérideo	0,427	0,898
Circunferência da cintura	-0,021	0,013
Autovalores	75,00	48,00
Variância explicada (%)	0,52	0,33
Variância acumulada explicada (%)	0,52	0,86

LDL: lipoproteína de baixa densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDL: lipoproteína de elevada densidade.

## DISCUSSÃO

De acordo com a literatura<sup>(25)</sup>, a maior concentração de mulheres utilizando serviços de saúde pode sugerir uma maior preocupação delas com a saúde, ou maior disponibilidade e facilidade de acesso a eles, podendo significar também ausência de coragem e/ou iniciativa dos homens de procurá-los. Assim, o resultado obtido no presente estudo, no que diz respeito à prevalência do sexo feminino, assemelha-se ao de Nobre et al.<sup>(25)</sup> que, ao avaliarem a assistência ao paciente com DM tipo 2 e ou HAS, constataram que a maioria da população estudada era do gênero feminino.

Na amostra de adultos estudados observou-se, ainda, elevada prevalência de SM de forma geral, bem como para o gênero feminino, corroborando resultados obtidos em outros estudos<sup>(11,26-28)</sup>.

A SM é um transtorno complexo, e sua etiologia ainda não é totalmente conhecida, bem como todos os mecanismos de sua fisiopatologia. Contudo, é consensual que sua patogênese é multifatorial, sendo seu desenvolvimento dependente de uma complexa interação entre fatores metabólicos, genéticos e ambientais<sup>(4,7,13,14)</sup>.

Dentre os fatores de risco ambientais, aqueles que se referem ao consumo alimentar inadequado, com alta ingestão de alimentos considerados promotores de risco à saúde e a baixa ingestão de alimentos considerados protetores; ao estilo de vida, como etilismo, tabagismo e sedentarismo; à antropometria, como alterações no IMC e na CC; ao perfil bioquímico, como dislipidemias, bem como ao perfil hemodinâmico representado

por alterações na PA, têm fundamental importância, tendo em vista que contribuem significativamente para o desenvolvimento da SM. Além disso, essas alterações também representam fatores de risco em potencial para a DCV, estando significativamente associados a taxas mais altas de mortalidade, inclusive em fases bem iniciais de vida<sup>(9,29,30)</sup>.

No que se refere ao estilo de vida dos pacientes estudados, observaram-se baixa prevalência de tabagismo e elevada prevalência de etilismo e sedentarismo, corroborando os resultados obtidos na pesquisa de Nobre et al.<sup>(25)</sup> – exceto para a prevalência de etilismo, a qual foi baixa.

Estudos indicam que o tabagismo promove aumento do estado oxidativo e inflamatório, gerando comprometimento circulatório relacionado aos elementos tóxicos presentes no tabaco. Dessa forma, se a inflamação subclínica é o elo entre a SM e as doenças crônicas, o tabagismo pode aumentar a chance de risco de desenvolver tais doenças, principalmente a DCV<sup>(27,28,30,31)</sup>. Alguns estudos também associam a ingestão excessiva de álcool ao risco de SM e de DCV, em decorrência do aumento da massa corporal e dos níveis de PA<sup>(26,31)</sup>.

Por outro lado, os efeitos benéficos da atividade física, na prevenção e no tratamento da SM e de DCV, já foram descritos em estudos, devido à consequente redução da massa corporal e dos níveis de PA. Apesar da prática regular da atividade física ser considerada como um componente fundamental para o desenvolvimento de aspectos positivos relacionados à saúde, ainda constata-se, contudo, que poucos indivíduos adultos são fisicamente ativos<sup>(26,30)</sup>.

As alterações do estado nutricional, que geralmente são desencadeadas por um estilo de vida sedentário e hábitos alimentares inadequados, contribuem diretamente para o aumento da morbimortalidade, pois a maioria das enfermidades, potencializadas pelo excesso de peso corporal, assume uma importância ainda maior<sup>(32,33)</sup>.

Dentre os parâmetros antropométricos utilizados para a avaliação do estado nutricional, o mais usado na prática clínica, atualmente, é o IMC, devido à sensibilidade em identificar a obesidade generalizada<sup>(34)</sup>.

De forma geral, no presente estudo, pacientes com e sem SM apresentaram excesso de peso; entretanto somente os pacientes com SM apresentaram valor médio significativamente elevado, sendo classificados como obesos. No estudo de Fernandes et al.<sup>(35)</sup>, realizado com pacientes com SM, o valor médio de IMC foi 32,8±5,5, o qual classifica-se como Obesidade Grau I, semelhante à média encontrada no presente estudo para o grupo com SM.

Estudos científicos apontam que a obesidade desempenha um importante papel no desenvolvimento da SM e de DCV – tendo em vista que ela está intimamente associada aos demais fatores de risco, como a resistência insulínica, hiperinsulinemia, hiperglicemia, HAS e dislipidemia<sup>(11,35)</sup>.

Estudos também evidenciam que a identificação do tipo de distribuição de gordura corporal é de suma importância, pois a deposição de gordura na região abdominal apresenta estreita relação com alterações metabólicas, tornando-se mais grave fator de risco cardiovascular do que a obesidade generalizada. Assim, a avaliação dos adultos pela medida da CC seria o melhor indi-

cador da massa adiposa visceral, estando fortemente relacionada com o risco para o desenvolvimento de DCV<sup>(33,34)</sup>.

A obesidade do tipo central pode ser responsabilizada por aproximadamente 20% dos casos diagnosticados de infarto agudo do miocárdio, independentemente de outros fatores de risco. Assim considerando, a Associação Norte-Americana de Cardiologia classifica a obesidade como principal fator de risco modificável para DCV<sup>(32,34)</sup>.

De forma geral, no presente estudo, pacientes com e sem SM apresentaram elevação na CC, exceto para o valor médio de CC em homens sem SM. Entretanto, é importante mencionar que os mesmos apresentaram valor médio dentro do limite superior de adequação, o que também significa eminência de alteração. No estudo de Fernandes et al.<sup>(35)</sup>, realizado com pacientes com SM, a média da CC encontrada apresentou-se elevada para ambos os gêneros, semelhante à elevação constatada no presente estudo para o grupo com SM.

No que se refere ao perfil hemodinâmico, constatou-se que a PAS apresentou-se significativamente elevada somente para os pacientes com SM e que a PAD apresentou-se bem próxima ao limite superior de adequação no referido grupo, enquanto que o grupo sem SM encontrou-se com valores médios de PA dentro do preconizado.

A HAS é outro critério diagnóstico de SM que apresenta estreita relação com risco de DCV, em todas as faixas etárias, independentemente de outros fatores de risco. Segundo Machado et al.<sup>(27)</sup>, embora o risco de DCV seja maior para níveis pressóricos mais elevados, essa relação se mantém mesmo em hipertensos leves, como a população do presente estudo. Além disso, a HAS também pode ser atribuída ao excesso de peso corpóreo e o acúmulo de gordura abdominal<sup>(26,27,35)</sup>.

No que diz respeito à avaliação bioquímica, obteve-se média significativamente elevada de glicemia de jejum para ambos os grupos, com e sem SM. Essa dificuldade em obtenção de bom controle glicêmico em longo prazo é uma característica da maioria dos pacientes com DM tipo 2 e parece ser independente do nível socioeconômico ou do acesso ao sistema de saúde<sup>(36)</sup>. Segundo Andrade et al.<sup>(10)</sup>, além da hiperglicemia agregar maior risco absoluto de DCV (cerca de duas vezes maior), a presença de DM tipo 2 acarreta também pior prognóstico com menor sobrevivência de curto prazo, pior resposta com os procedimentos de alta complexidade, maior número de readmissões hospitalares e maiores custos para o sistema de saúde.

Quanto aos valores médios de CT, é importante mencionar que apesar de não ter sido constatada a elevação significativa em pacientes de ambos os grupos, os pacientes com SM apresentaram valores acima do preconizado. Já os valores médios de LDL estavam dentro do recomendado para ambos os grupos. Em relação aos valores médios de TG, observou-se elevação significativa somente para o grupo de pacientes com SM, enquanto que o grupo sem SM encontrou-se dentro do preconizado. Já o nível médio de HDL apresentou-se reduzido para o gênero feminino com e sem SM, porém com significância estatística apenas para o grupo com SM. Tal resultado corrobora a literatura, a qual indica que o perfil lipídico clássico da SM se caracteriza por dislipidemia, com elevação dos níveis de CT, TG e LDL,

bem como redução do HDL, condições estas que se somam aos demais componentes para determinar um risco cardiovascular elevado<sup>(35)</sup>.

No estudo de Fernandes et al.<sup>(35)</sup>, realizado com pacientes com SM, a média de CT foi 248,1±48,8mg/dL, a de TG foi 383,8±45,6mg/dL, e a de LDL foi 128,3±39,3mg/dL – valores próximos aos constatados no presente estudo para o grupo com SM.

Pesquisas científicas mostram de forma consistente a associação positiva entre hipertrigliceridemia, acúmulo de LDL e mortalidade cardiovascular, além de relação inversa entre níveis de HDL e risco de eventos DCV. Portanto, há fortes evidências quanto à relação entre as diferentes alterações lipídicas da SM e o risco de DCV, tendo em vista que a associação destas alterações entre si, bem como com os demais componentes das SM, implica num efeito multiplicativo sobre o risco cardiovascular global<sup>(27,35)</sup>.

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>(37)</sup>, de modo geral, a base fisiopatológica para os eventos cardiovasculares é a aterosclerose, processo que se desenvolve ao longo de décadas e de maneira insidiosa, podendo os primeiros sinais serem fatais ou altamente limitantes. A formação da placa de ateroma, na parede dos vasos sanguíneos, bem como suas consequências clínicas, associa-se intimamente com determinados fatores de risco cardiovascular, como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diminuição do nível sérico de HDL, HAS, DM tipo 2 e obesidade.

Com relação ao consumo alimentar, segundo Fornés et al.<sup>(21)</sup>, o potencial de uma dieta ou de um alimento em aumentar os níveis de CT sérico e em promover aterosclerose está diretamente relacionado a seu conteúdo de colesterol e de gordura saturada. Estudos científicos revelam essa alta correlação entre incidência de DCV, níveis de lipídeos séricos e hábitos alimentares. Porém, há grande dificuldade em mensurar variáveis dietéticas, visto que as pessoas escolhem e ingerem alimentos, e não nutrientes específicos. Assim, o uso do método da frequência de consumo de alimentos, por meio de escores, pode ser um instrumento útil na avaliação do potencial aterogênico de dietas.

Os escores refletem a qualidade de dieta, pontuando níveis crescentes de consumo de alimentos reconhecidos como de risco para as DCV (escore I) ou de alimentos reconhecidos como benéficos na prevenção das DCV (escore II)<sup>(21)</sup>.

Em estudo<sup>(25)</sup> que objetivou avaliar fatores de risco para DCV em adultos com DM e HAS, o valor médio do escore de consumo de alimentos considerados de risco cardiovascular (Grupo I) foi menor que o dos alimentos cardioprotetores (Grupo II). Esses resultados corroboram o presente estudo, para ambos os grupos, com e sem SM, bem como para o total de pacientes.

Apesar das médias dos escores de alimentos cardioprotetores terem sido superiores as dos escores de risco cardiovascular, isso não necessariamente reflete quantitativamente uma dieta adequada. O perfil nutricional do grupo reforça esse fato, uma vez que alterações antropométricas e bioquímicas foram detectadas para a maioria dos pacientes.

Além disso, os pacientes dessa pesquisa são acompanhados pelo ambulatório de nutrição clínica do HUIBB há algum tempo. Assim, informações sobre alimentos que devem ser consumidos com cautela para controle de suas doenças de base e sobre pre-

venção de suas comorbidades são temas muito trabalhados pelos profissionais de saúde deste hospital, tendo sido também muito discutidos durante a pesquisa. Pode ter havido, também, subnotificação desses alimentos, uma vez que os parâmetros antropométricos e bioquímicos observados neste estudo contrariam as informações obtidas pelo consumo alimentar, sendo característicos de uma ingestão energética excessiva em longo prazo.

A detecção de associações entre a ingestão alimentar e o risco de doenças em estudos populacionais é limitada pela dificuldade de se mensurar o consumo de forma acurada. Esse problema é inerente a todos os métodos de avaliação da ingestão alimentar que dependem do relato individual<sup>(25)</sup>.

Estudos científicos indicam que uma alimentação rica em gordura saturada, ácidos graxos trans, açúcares e alimentos refinados; e pobres em frutas, hortaliças e fibras, contribui para alterações na composição corporal, no perfil bioquímico e hemodinâmico, podendo promover o desenvolvimento da SM bem como de DCV. Por outro lado, uma dieta balanceada, com frutas e hortaliças, exerce um papel importante na prevenção e tratamento da SM e de DCV, bem como para a promoção, manutenção e recuperação da saúde de forma geral, por apresentar nutrientes como minerais, vitaminas, fibras alimentares e fitoquímicos, responsáveis por funções biológicas diversas, como a atividade antioxidante, a modulação de enzimas, a estimulação do sistema imune e o metabolismo hormonal<sup>(8,35,38)</sup>.

No que diz respeito à ingestão de óleos e gorduras, já foi bem estabelecido na literatura que a quantidade e o tipo de gordura alimentar exercem influência direta sobre fatores de risco para DCV. O consumo excessivo de gordura de origem animal e ácidos graxos trans é classicamente relacionado com alterações dos níveis séricos de CT, LDL e HDL, bem como com aumento de risco para DCV. A substituição por gordura de origem vegetal mono e poli-insaturada é considerada uma estratégia para o melhor controle do perfil lipídico e consequente redução da chance de eventos clínicos<sup>(37)</sup>.

Em relação ao consumo de excessivo de carboidratos, especialmente os de rápida absorção, eles exercem efeito direto no excesso de peso e desenvolvimento da obesidade, por promoverem menor poder de saciedade, resultando em uma maior ingestão alimentar. Além disso, também favorece o estabelecimento de hiperglicemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, fatores de grande importância na gênese da SM e DCV<sup>(35,37)</sup>.

A Organização Mundial da Saúde estima que aproximadamente 2,7 milhões de mortes por ano em todo mundo podem ser atribuídas ao consumo alimentar inadequado, estando entre os dez principais fatores de risco para a carga total global de doença em todo o mundo<sup>(8,35)</sup>.

No que se refere ao nível de risco cardiovascular, segundo ERF, observou-se que, apesar de não ter sido constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem SM, houve maior prevalência de todos os níveis de risco em pacientes com SM. Em estudo com indivíduos com SM, Rosini et al.<sup>(28)</sup> constataram risco elevado para DCV. Segundo esses autores, na escala de Framingham, a SM prediz o risco de DCV em 10 anos em aproximadamente 25%.

A baixa prevalência de tabagismo obtida nesse estudo, aliada ao peso que esse fator imprime ao cálculo do risco cardiovascular

(RCV) pelo ERF, pode ter contribuído para a obtenção de grande número de indivíduos com e sem SM incluídos no grupo de baixo risco para DCV, na amostra estudada, da mesma forma como ocorreu no estudo de Machado et al.<sup>(27)</sup>.

O ERF é um método confiável, simples e de baixo custo, sendo um dos mais utilizados para identificação de pacientes ambulatoriais sob maior risco de DCV, possibilitando, assim, a introdução de rastreamento mais rigoroso e terapias mais direcionadas como forma de prevenção de futuros eventos cardiovasculares. Isso por que o ERF permite estimar o risco para DAC em 10 anos. Entretanto, ainda não existe consenso sobre o escore mais apropriado para a detecção do RCV em pacientes portadores de SM<sup>(27,36)</sup>.

Há evidências de que exista mais de um processo fisiopatológico relacionado ao desenvolvimento simultâneo de alterações metabólicas, cada um produzindo um padrão de agrupamento de fatores de risco diferentes. Um método estatístico utilizado para interpretar esse agrupamento de fatores de risco é a ACP. Essa técnica é utilizada para agrupar um conjunto de variáveis originais em subconjuntos de novas variáveis latentes, isto é, que não podem ser medidas diretamente, chamadas de componentes principais, sendo mutuamente não correlacionados<sup>(14)</sup>.

No presente estudo, a ACP foi utilizada para caracterizar o agrupamento dos componentes da SM e do ERF. Com essa técnica, dez variáveis pertencentes aos critérios da SM e do ERF da matriz de dados estudada, foram reduzidos a duas componentes independentes, que explicaram 52 e 86% da variância total destes dados, respectivamente.

Observaram-se ainda duas dimensões distintas e independentes, que seriam a base do agrupamento desses fatores de risco para SM e ERF. Os componentes retidos apresentaram-se fortemente carregados por dois componentes em comum: a glicemia e o TG.

A primeira componente explicou 52% da variância da matriz dos dados, sendo a mesma carregada fortemente pela variável glicemia e, em menor medida, pelo TG; o que indica que a glicemia é a variável mais fortemente aderida a essa componente e considerada a variável principal da matriz de dados. A segunda componente explicou 33% da variância da matriz dos dados, sendo a mesma carregada fortemente pela variável TG, e, em menor medida, pela glicemia, o que indica que o TG é a variável mais fortemente aderida a essa componente.

Esses resultados corroboram, em parte, outros que investigaram variáveis relacionadas à SM e ao risco cardiovascular. No estudo de Freitas et al.<sup>(14)</sup>, três fatores foram retidos, sendo que o primeiro foi fortemente carregado por variáveis referentes a dislipidemia, e o terceiro carregado pela glicemia. Na pesquisa de Edwards et al.<sup>(39)</sup>, também foram retidos três fatores, sendo o segundo carregado pela glicemia e o terceiro pelas variáveis referentes à dislipidemia. Já no estudo de Cox et al.<sup>(40)</sup>, foram retidos quatro fatores, sendo o segundo e o quarto fatores carregados por variáveis referentes a dislipidemia.

Assim, os resultados apresentados no presente estudo são indicativos de que existem pelo menos dois processos fisiopatológicos que atuam no agrupamento dos fatores de risco para SM e DCV.

Existe controvérsia na definição dos principais fatores de risco para SM e DCV. Isso certamente é decorrente da grande

possibilidade de combinações dos mesmos. Dessa forma, alguns estudos de predição para eventos cardiovasculares indicam que a hiperglicemia e os níveis baixos de HDL conferem riscos elevados de eventos cardiovasculares maiores que a obesidade, HAS e hipertrigliceridemia; outros apontam os triglicérides e a HAS como melhores preditores<sup>(14)</sup>.

Contudo, a importância da ACP utilizada neste estudo reside na capacidade de gerar hipóteses que poderão ser confirmadas posteriormente, principalmente em populações nas quais não se têm resultados consolidados, populações que ainda não foram estudadas e quando não se conhece a estrutura de agrupamento dos fatores, como é o caso da população com DCNT.

Diante desse contexto, os resultados obtidos no presente estudo demonstraram o elenco de fatores de risco que podem acometer o indivíduo com DCNT e chamam atenção para a severidade da SM e da DCV, principalmente quando se trata de um grupo de indivíduos que já apresenta risco elevado, como é o caso de pacientes com DCNT, bem como para a necessidade de atenção aos indivíduos nessa faixa etária, a fim de evitar futuros agravos à saúde. Assim, enfatiza-se a importância do diagnóstico precoce de SM, pois quando o mesmo é alcançado, causas e fatores, isolados ou associados, podem ser corrigidos e, assim, contribui-se para a prevenção e a redução da ocorrência de DCV posteriormente.

## CONCLUSÃO

De forma geral, os adultos com doenças crônicas não transmissíveis avaliados apresentaram elevada prevalência de síndrome metabólica. Além disso, o grupo de pacientes identificados com síndrome metabólica apresentou pior perfil antropométrico, bioquímico e hemodinâmico quando comparados com o grupo sem a síndrome.

Quanto aos escores de risco cardiovascular, houve maior predominância de todos os níveis de risco cardiovascular, segundo o escore de Framingham, em pacientes identificados com síndrome metabólica. Entretanto, em relação ao consumo alimentar, constatou-se maior escore de alimentos considerados cardioprotetores quando comparados ao escore de alimentos promotores de risco para doenças cardiovasculares, independentemente da presença de síndrome metabólica.

Em relação à análise de componentes principais, os resultados são indicativos de que existam pelo menos dois processos fisiopatológicos que atuam no agrupamento dos fatores de risco para síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, sendo fortemente carregados pela glicemia e triglicérides.

Por fim, os resultados obtidos no presente estudo indicam que os adultos avaliados agregam inúmeros fatores de risco relacionados à síndrome metabólica e a doenças cardiovasculares, o que agrava ainda mais o prognóstico de um paciente com doenças crônicas não transmissíveis.

## REFERÊNCIAS

1. Moura EC, Silva AS, Malta DC, Neto OL. Risk and protective factors for chronic non communicable diseases: the VIGITEL telephone disease surveillance system, Brazil, 2007. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(3):486-96.

2. Rossa CE, Caramori PR, Manfroi WC. Síndrome metabólica em trabalhadores de um hospital universitário. *Rev Port Cardiol.* 2012;31:629-36.
3. Leitão MP, Martins IS. Prevalência e fatores associados à síndrome metabólica em usuários de Unidades Básicas de Saúde em São Paulo – SP. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(1):60-9.
4. Leal J, Garganta R, Seabra A, Chaves R, Souza M, Maia J. Um resumo do estado da arte acerca da Síndrome Metabólica. Conceito, operacionalização, estratégias de análise estatística e sua associação a níveis distintos de atividade física. *Rev Port Cien Desp.* 2009;9(2-3):231-44.
5. Rocha E. Síndrome metabólica: a sua existência e utilidade do diagnóstico na prática clínica. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(10):637-9.
6. Vanhoni LR, Xavier AJ, Piazza HE. Avaliação dos critérios de síndrome metabólica nos pacientes atendidos em ambulatório de ensino médico em Santa Catarina. *Rev Bras Clin Med.* 2012; 10(2):100-5.
7. Mella A. Efeitos do Exercício sobre os fatores determinantes da síndrome metabólica. *Saúde Rev (Piracicaba).* 2012;12(30):65-74.
8. Castanho GKF, Marsola FC, McLellan KCP, Nicola M, Moreto F, Burini RC. Consumo de frutas, verduras e legumes associado à Síndrome Metabólica e seus componentes em amostra populacional adulta. *Ciênc & Saúde Coletiva.* 2013;18(2):385-92.
9. Guimarães AA, Bortolozzo EA, Lima DF. Prevenção de fatores de risco para doenças cardiovasculares: programa de nutrição e prática de atividade física para servidores de uma universidade pública do estado do Paraná. *Rev Eletronica FAFIT-FACIC, SP.* 2013;4(1):10-8.
10. Andrade JP, Mattos LA, Carvalho AC, Machado CA, Oliveira GM. Programa Nacional de Qualificação de Médicos na Prevenção e Atenção Integral às Doenças Cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):203-11.
11. Bopp M, Barbiero S. Prevalência de Síndrome Metabólica em Pacientes de um Ambulatório do Instituto de Cardiologia do Rio grande do Sul (RS). *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(5):473-7.
12. Ferreira AL, Correa CR, Freire CM, Moreira PL, Ronchi CB, Reis RA, et al. Síndrome metabólica: atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese. *Rev Bras Clin Med.* 2011;9(1):54-61.
13. Teixeira RJ, Leite AB, Farias CA, Sousa CR, Yague AM, Aguiar AA, et al. Aumento do risco cardiovascular em mulheres com síndrome metabólica. *Rev Bras Med Fam Com.* 2008;3(12):237-46.
14. Freitas ED, Haddad JP, Velásquez-Meléndez G. Uma exploração multidimensional dos componentes da síndrome metabólica. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(5):1073-82.
15. Jelliffe DB. Evaluacion del estado de nutrición de la comunidade com especial referencia a las encuestas en las regiones in desarrollo. Ginebra: OMS; 1968.
16. Organização Mundial da Saúde. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Report of WHO Expert Committee. Geneva: WHO, 1998. [Who Report Series 854].
17. International Diabetes Federation [Internet]. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. [cited 2011 Sep 15]. Available from: <<http://www.idf.org>>
18. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Supl.1):1-51.
19. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. 3a ed. Itapevi, SP: Araújo Silva Farmacêutica; 2009.
20. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(Supl. 1):2-19.
21. Fornés NS, Martins IS, Velásquez-Meléndez G, Latorre MRDO. Escores de consumo alimentar e níveis lipêmicos em população de São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2002;36(1):12-8.
22. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1951;41(3):279-81.
23. Ayres M. BioEstat 5.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém/Brasília: Sociedade Civil Mamirauá/CNPq; 2007.
24. Ayres M. Elementos da Bioestatística. A Seiva do Açazeiro. Pará: Ed. Belém; 2012.
25. Nobre LN, Esteves EA, Silva KC, Moreira LL, Dias AM, Coelho NF, et al. Fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares: efeito de um programa de educação. *Alim Nutr (Araraquara).* 2012;23(4):671-9.
26. Fonseca GA, David LA, Ferrari GS, Kusano C, Ferrari B. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes atendidos na estratégia de saúde da família de Barra do Garças, MT. *R Ci Med Biol.* 2012;11(3):290-5.
27. Machado RC, De Paula RB, Ezequiel DG, Chaoubach A, Costa MB. Risco cardiovascular na síndrome metabólica: estimativa por diferentes escores. *Rev Bras Clin Med.* 2010;8(3):198-204.
28. Rosini N, Rosini AD, Mousse DM, Rosini GD. Prevalência de síndrome metabólica e estratificação de risco para DAC em pacientes hipertensos-tabagistas. *RBAC.* 2007;39(3):223-6.
29. Ribeiro AG, Cotta RM, Ribeiro SM. A Promoção da Saúde e a Prevenção Integrada dos Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2012;17(1):7-17.
30. Volp AC, Brito CJ, Roas AF, Córdova C, Ferreira AP. Estilo de vida e síndrome metabólica: exercício e tabagismo como moduladores da inflamação. *J Health Sci Inst.* 2012;30(1):68-73.
31. Nascimento JS, Gomes B, Sardinha AH. Fatores de risco modificáveis para as doenças cardiovasculares em mulheres com hipertensão arterial. *Rev Rene.* 2011;12(4):709-15.
32. Pinho PM, Silva AC, Araújo MS, Reis CP, Almeida SS, Barros LC, et al. Correlação entre Variáveis Nutricionais e Clínicas de Idosos Cardiopatas. *Rev Bras Cardiol.* 2012;25(2):132-40.
33. Mendes WA, Carmin SE, Pinho PM, Silva AC, Machado LM, Araújo MS. Relação de Variáveis Antropométricas com os Perfis Pressórico e Lipídico em Adultos Portadores de Doenças Crônicas Não Transmissíveis. *Rev Bras Cardiol.* 2012;25(3):200-9.
34. Machado SP, Rodrigues DG, Viana KD, Sampaio HA. Correlação entre o índice de massa corporal e indicadores antropométricos de obesidade abdominal em portadores de diabetes mellitus tipo 2. *Rev Bras Prom Saúde.* 2012;25(4):512-20.
35. Fernandes M, Paes C, Nogueira C, Souza G, Aquino L, Borges F, et al. Perfil de consumo de nutrientes antioxidantes em pacientes com Síndrome Metabólica. *Rev Ciênc Méd.* 2007;16(4-6):209-19.
36. Oliveira DS, Tannus LR, Matheus AS, Corrêa FH, Cobas R, Cunha EF, et al. Avaliação do risco cardiovascular segundo os Critérios de Framingham em pacientes com diabetes tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(2):268-74.
37. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). I Diretriz sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1 Supl.3):4-40.
38. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. 3. ed. atual e ampliada. São Paulo: Manole; 2009.
39. Edwards KL, Austin MA, Newman B, Mayer E, Krauss RM, Selby JV. Multivariate analysis of the insulin resistance syndrome in women. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(12):1940-5.
40. Cox C, Bellis C, Lea RA, Quinlan S, Hughes R, Dyer T, et al. Principal Component and Linkage Analysis of Cardiovascular Risk Traits in the Norfolk Isolate Hannah. *Hum Hered.* 2009; 68(1):55-64.

# Lesão folicular: correlação entre achados da punção aspirativa por agulha fina de tireoide e exame anatomopatológico

## *Follicular lesion: correlation between findings of fine needle aspiration of thyroid and histological study*

Daniela Rezende Portes de Almeida<sup>1</sup>, Carla Regina dos Santos Pallone<sup>1</sup>, Cássia Veridiana Dourado Leme Bueno<sup>1</sup>, Mariana Carvalho Santos Tavares<sup>1</sup>, Nathalia Mastrocola Luz<sup>1</sup>, Paula Bombonato Strini Paixão<sup>1</sup>, Lúcia Helena Bonalume Tacito<sup>1</sup>, Antônio Carlos Pires<sup>1</sup>

Recebido da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** A punção aspirativa por agulha fina é um método de alta acurácia no diagnóstico pré-operatório de nódulos tireoidianos, porém, quando se trata de lesões de padrão folicular, ainda há limitação diagnóstica na distinção entre lesões benignas e malignas. O objetivo deste estudo foi determinar a taxa de malignidade em lesões foliculares de tireoide a partir do exame anatomopatológico de pacientes cirurgicamente tratados em centro médico quaternário. **MÉTODOS:** Análise observacional retrospectiva dos casos de lesão folicular de tireoide investigados em ambiente ambulatorial pela disciplina de Endocrinologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto no período entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2012. **RESULTADOS:** Dentre o total de 1.150 punções aspirativa por agulha fina realizadas, 841 tiveram diagnóstico citológico de benignidade (73,13%), 117 tiveram diagnóstico de malignidade (10,17%) e 192 tiveram diagnóstico de lesão folicular de significado indeterminado (16,70%). Destes, 144 (75%) foram submetidos à tireoidectomia para diagnóstico anatomopatológico confirmatório, tendo prevalência de malignidade em 36,80%. Houve predomínio do carcinoma papilífero de tireoide (20,83%), seguido do carcinoma folicular de tireoide (15,28%) e apenas um caso de carcinoma medular de tireoide (0,69%). **CONCLUSÃO:** A taxa de malignidade nas citologias de padrão folicular, após correlação histológica neste serviço, foi superior à estimada na literatura, o que evidencia o valor da punção aspirativa por agulha fina como um exame de *screening* de nódulos tireoidianos e reforça a importância da confirmação histopatológica, para correto tratamento e seguimento desses pacientes.

**Descritores:** Nódulo da glândula tireoide/diagnóstico; Nódulo da glândula tireoide/patologia; Citodiagnóstico; Biópsia por agulha fina

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** The fine needle aspiration is a method of high accuracy in preoperative diagnosis of thyroid nodules, but when it comes to follicular lesions there are still limitations in diagnostic distinction between benign and malignant lesions. The aim of this study was to determine the rate of malignancy in thyroid follicular lesions from the pathologic exam of patients surgically treated in a quaternary medical center. **METHODS:** Retrospective observational analysis of cases of thyroid follicular lesions investigated in an outpatient basis by the Endocrinology Department, at Hospital de Base, in the city of São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil, in the period between January 1, 2000 and December 31, 2012. **RESULTS:** Among a total of 1,150 fine needle aspirations, 841 had benign cytological diagnosis (73.13%), 117 had diagnosis of malignancy (10.17%) and 192 had diagnosis of follicular lesions of undetermined significance (16.70%). Of these, 144 (75%) underwent thyroidectomy for confirmatory histological diagnosis, with prevalence of malignancy in 36.80%. There was a predominance of papillary thyroid carcinoma (20.83%), followed by follicular thyroid carcinoma (15.28%) and only one case of medullary thyroid carcinoma (0.69%). **CONCLUSION:** The rate of malignancy in follicular cytology after histologic correlation in our service was higher than that estimated in the literature, showing the value of fine needle aspiration as a screening test for thyroid nodules, and reinforcing the importance of histopathological confirmation for correct handling and follow-up of these patients.

**Keywords:** Thyroid nodule/diagnosis; Thyroid nodule/pathology; Cytodiagnosis; Biopsy, fine-needle

### INTRODUÇÃO

Nódulos tireoidianos (NT) compreendem achados clínicos comuns cuja prevalência varia de 3 a 7% da população geral<sup>(1)</sup>. Na avaliação ultrassonográfica (US), essa estimativa aumenta para 20 a 76%<sup>(1-3)</sup>. Esses nódulos são mais comuns na popula-

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Data de submissão: 16/10/2013 – Data de aceite: 15/01/2014  
Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Daniela Rezende Portes de Almeida  
Avenida Jamil Ferez Kfoury, 51/31 – Jardim Panorama  
CEP: 15091-240 – São José do Rio Preto, SP, Brasil  
E-mail: danielarezende38@yahoo.com.br

ção idosa, em mulheres, em indivíduos residentes em áreas com deficiência de iodo e naqueles com antecedentes de exposição à radiação. Nos Estados Unidos, a incidência anual estimada dos NT é de 0,1% ao ano, o que corresponde a 300 mil casos novos por ano<sup>(1)</sup>.

O câncer de tireoide é a neoplasia mais comum na região da cabeça e pescoço, representando 1% de todos os tumores malignos na faixa etária dos 30 aos 74 anos, possuindo prevalência 3 vezes maior no gênero feminino, embora essa diferença decline após os 48 anos<sup>(4,5)</sup>. Dentre os NT, o câncer de tireoide ocorre em 5 a 10% dos casos em adultos e em até 26% em crianças<sup>(1)</sup>. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2012, a estimativa foi de 10.590 casos novos de câncer da tireoide no Brasil, com um risco estimado de 11 casos a cada 100 mil mulheres<sup>(6)</sup>.

Em razão da grande prevalência dos NT, fica estabelecida a necessidade de uma abordagem seletiva dos pacientes, com a finalidade de realizar a distinção entre lesões benignas, que devem ser seguidas clinicamente, e as com maior risco de malignidade, encaminhadas à cirurgia<sup>(1,7)</sup>. Inicialmente, a US pode auxiliar na avaliação do risco de malignidade de NT. São considerados suspeitos aqueles NT hipocogênicos, sólidos ou mistos com componente sólido, mal delimitados, sem halo e com aumento do fluxo nodular central visto pelo Doppler<sup>(8,9)</sup>. No entanto, não é possível diferenciar com certeza lesões malignas de benignas apenas pela US<sup>(8)</sup>.

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é, certamente, um método de alta acurácia para a diferenciação entre lesões benignas e malignas da tireoide, sendo tecnicamente simples e de fácil execução ambulatorial<sup>(4,10)</sup>. Tem sensibilidade de 68 a 98% para NT e especificidade de 72 a 100%<sup>(1)</sup>. A PAAF guiada por US apresenta resultados superiores quando comparada com a punção guiada pela palpação manual. Os resultados citológicos, por meio da avaliação da celularidade, podem ser benignos (60 a 70%), malignos (5 a 10%), suspeitos ou indeterminados (10 a 20%) e inadequados (10 a 15%)<sup>(9)</sup>. Aqueles classificados como indeterminados representam um dilema clínico, devido à dificuldade de classificá-los como benignos ou malignos<sup>(1,9)</sup>.

A dificuldade de diagnóstico diferencial é decorrente, além da semelhança citológica das duas lesões, da impossibilidade de verificar, na PAAF, se há invasão de vasos e/ou cápsula, que são os critérios que determinam malignidade<sup>(5,7,11)</sup>. Para esses nódulos, tem sido recomendado o uso do termo “lesão folicular” ou, ainda, “padrão folicular” (PF). Além do adenoma folicular e do carcinoma folicular, o termo citológico PF também pode incluir outras condições, como os nódulos hiperplásicos, adenomas de Hürthle, carcinomas de Hürthle e a variante folicular do carcinoma papilífero da tireoide<sup>(9)</sup>. Embora de 10 a 30% de todas as PAAFs resultem no diagnóstico PF, na prática clínica, somente 20% dos nódulos têm diagnóstico de carcinoma na análise histológica final<sup>(9,12)</sup>. Além do estudo anatomopatológico, características macroscópicas dos NT, como a presença de aderências da tireoide, necrose e a má delimitação do nódulo, também são fatores indicativos de malignidade, auxiliando nos resultados da PAAF e da biópsia de congelação para diferenciação entre doença benigna e maligna<sup>(13)</sup>.

Recentemente, a busca por marcadores moleculares associados à análise citológica de NT parece ser o foco de pesquisas<sup>(11,14)</sup>. Diversos grupos investigam alterações genéticas específicas das lesões benignas ou malignas com o objetivo de identificar genes diferencialmente expressos, que possam ser utilizados como marcadores de diagnóstico<sup>(2,11,15)</sup>.

Diante do exposto, a proposta do estudo foi determinar a taxa de malignidade em lesões foliculares de significado indeterminado de tireoide.

## MÉTODOS

Foram analisados prontuários médicos de 1.150 pacientes em acompanhamento no ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, em São José do Rio Preto (SP), submetidos à PAAF de tireoide, no período entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2012. Os achados citológicos foram classificados em benignos, malignos e indeterminados (lesão folicular), de acordo com a classificação da *American Thyroid Association*<sup>(16)</sup>. Amostras insatisfatórias foram excluídas da análise. Dados do estudo anatomopatológico de 144 pacientes com citologia compatível com lesão folicular foram obtidos para avaliar a taxa de malignidade nesse serviço. Tratou-se de um estudo descritivo, cujos resultados foram resumidos por frequências absolutas e percentuais.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), número do CAAE: 14739913.9.0000.5415.

## RESULTADOS

Foram avaliadas 1.150 PAAF de tireoide, dentre as quais 841 tiveram diagnóstico citológico de benignidade (73,13%), 117 tiveram diagnóstico de malignidade (10,17%) e 192 tiveram diagnóstico de lesão folicular de significado indeterminado (16,70%).

Destes, 144 pacientes (75%) foram submetidos à tireoidectomia total para diagnóstico anatomopatológico confirmatório. Os demais foram excluídos por apresentarem contraindicação à cirurgia ou por perda de seguimento. Dentre os indivíduos operados, 93,06% eram mulheres (n=134). A média de idade foi de 48,23 anos (idade mínima de 15 anos e máxima de 78 anos). Após análise histopatológica, foram confirmados 91 casos benignos (63,19%) e 53 casos malignos (36,80%). Dentre os casos benignos, houve 40 casos de adenoma folicular (27,78%), 35 casos de bócio coloide (24,31%), 6 casos de tireoidite de Hashimoto, 5 casos de hiperplasia folicular, 4 casos de bócio coloide associado à tireoidite de Hashimoto e 1 caso de doença de graves, que, juntos, corresponderam a 11,11%. Dentre os casos de malignidade, houve 30 casos de carcinoma papilífero de tireoide (20,83%), 22 casos de carcinoma folicular de tireoide (15,28%) e apenas 1 caso de carcinoma medular de tireoide (0,69%).

## DISCUSSÃO

A despeito da alta prevalência de NT, a malignidade é encontrada em apenas 5% dos nódulos ressecados<sup>(1)</sup>. Dessa manei-

ra, a PAAF é um método de *screening* para diferenciar lesões da tireoide benignas das malignas. Entretanto, apresenta limitação para o diagnóstico de lesões foliculares, as quais não podem ser diferenciadas por critérios citológicos. Essas lesões são descritas como atípicas ou de significado indeterminado e apresentam taxa de malignidade bastante variável na literatura (20 a 30%)<sup>(14)</sup>, acarretando, muitas vezes, indicações cirúrgicas desnecessárias. Com o intuito de padronizar a impressão diagnóstica do citopatologista, evitando, assim, confusões interpretativas, o *National Cancer Institute* estabeleceu uma classificação conhecida como Sistema Bethesda<sup>(17)</sup>.

De acordo com essa classificação, são propostas seis categorias para laudos citopatológicos de tireoide: (I) não diagnóstica/insatisfatória; (II) benigna; (III) atípicas/lesão folicular de significado indeterminado; (IV) suspeito de neoplasia folicular/neoplasia folicular; (V) suspeito de malignidade; (VI) maligno. O risco de malignidade geral estimado varia de 5 a 15% na categoria III, 10 a 30% na categoria IV e 50 a 70% na categoria V<sup>(17)</sup>. Preconiza-se que a categoria III seja utilizada somente quando absolutamente necessária, com frequência geral  $\leq 7\%$ <sup>(10)</sup>.

Neste serviço, a frequência de lesão folicular foi de 16,7%, maior que a preconizada. Entretanto, estudos publicados apresentam uma grande variabilidade na aplicação dessa categoria, com frequências variando de 2,5 a 28,6% das PAAF<sup>(18)</sup>. Esse dado reflete a subjetividade de interpretação dos achados citológicos e a pobre concordância entre diferentes observadores antes do advento do Sistema de Bethesda. Além disso, resultados discordantes entre diferentes centros podem ser decorrentes das técnicas do procedimento, como tamanho da agulha e uso de US para guiar a punção, e das próprias técnicas de fixação do material<sup>(10)</sup>. Para minimizar essas discordâncias, o Consenso Brasileiro de Nódulo Tireoidiano e Carcinoma Diferenciado de Tireoide, de 2013, recomenda a repetição da PAAF nos casos de lesão folicular em 3 a 6 meses. Se houver persistência do resultado, a cirurgia é indicada em pacientes com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de malignidade ou nódulo >2cm, sendo os demais casos acompanhados<sup>(1)</sup>. Essa recomendação é baseada em estudos, como o de Faquin e Baloch<sup>(14)</sup>, que evidenciou taxa de malignidade de 15% com uma única punção aspirativa e de 27% quando a mesma era repetida, demonstrando que uma segunda punção aspirativa, nos casos de lesões foliculares, melhora a acurácia do teste<sup>(10)</sup> e claramente permite melhor seleção dos casos encaminhados para tireoidectomia total (43% de indicação cirúrgica nos pacientes repuncionados *versus* 60% de indicação nos casos com única punção)<sup>(14)</sup>. Em outro estudo, Ratour et al.<sup>(18)</sup> evidenciaram que, em uma segunda PAAF, 48,8% dos diagnósticos de lesão folicular foram reclassificados como benignos e 31,4% como outra categoria.

No presente estudo, a prevalência de câncer nas citologias de PF foi de 36,8% – maior que a estimada pelo Sistema de Bethesda, que é de 5 a 15%<sup>(17)</sup>. Taxas de malignidade superiores também foram descritas por outros autores<sup>(8-10,12,14,18)</sup>. Rios et al., em estudo realizado na Universidade Federal de São Paulo, observaram prevalência de 17,2%, provavelmente por se tratar de um serviço de referência em que alguns pacientes encaminhados haviam sido previamente avaliados por endocrinologistas e apre-

sentavam maior suspeita para malignidade<sup>(8)</sup>, fato que também pode ser considerado na interpretação dos nossos resultados. Outra possibilidade seria o viés de seleção, pois todos os nódulos encaminhados à cirurgia eram suspeitos de malignidade clínica ou ultrassonográfica. Outra justificativa provável é que nosso estudo, por conter citologias prévias à padronização pelo Sistema de Bethesda, tenha englobado pacientes que seriam atualmente classificados nas categorias IV e V, nas quais o risco de malignidade é maior (20 a 30% e 50 a 75%, respectivamente)<sup>(19)</sup>.

Em relação ao predomínio entre gênero e idade, observou-se que 93,1% dos casos de lesão folicular de tireoide pertenciam ao gênero feminino, com média de idade de 48,23 anos, assim como observado por outros estudos<sup>(9,10,14,18)</sup>. Entre os casos de malignidade, observaram-se carcinoma papilífero em 20,85%, carcinoma folicular em 15,28% e apenas um caso de carcinoma medular (0,69%), dados consistentes com a literatura<sup>(8,10,20)</sup>.

## CONCLUSÃO

A punção aspirativa por agulha fina da tireoide é o método padrão-ouro na avaliação de nódulos tireoidianos. A variabilidade de seus resultados, principalmente nos casos de lesão folicular, como observado neste estudo, pode ser minimizada com a classificação citológica padronizada pelo Sistema de Bethesda. A repunção dos casos de lesão folicular também é recomendada, a fim de melhorar a acurácia do método, promovendo adequados tratamento e seguimento desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do Consenso Brasileiro. *Endocrinol Metab*. 2013;57(4):240-64
2. Cerutti JM. Nódulos com diagnóstico de padrão folicular: marcadores biológicos São o futuro? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(5):832-42.
3. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, Dincer H. Predictive index for carcinoma of thyroid nodules and its integration with fine-needle aspiration cytology. *Head Neck*. 2009;31(7):856-66.
4. Viana DM, Curioni AO, França LJL, Paiva DL, Pompeu BF, Dedititis RA. The histological rarity of thyroid cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(4):48-51.
5. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, Devesa SS. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009. *Thyroid*. 2013;23(8):1015-21.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012. Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro, 2012 [citado 20 mar 2013]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>.
7. Theoharis C, Adeniran AJ, Roman S, Sosa JA, Chhieng D. The Impact of Implementing the Bethesda System for Reporting of Thyroid FNA at an Academic Center. *Diagn Cytopathol*. 2013;41(10):858-63.
8. Rio AL, Biscolla RP, Andreoni DM, Camacho CP, Nakabashi CC, Mamone MC, et al. Avaliação de fatores clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos preditores de malignidade em nódulos tireoidianos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(1):29-37.
9. Tucuncu Y, Berker D, Isik S, Akbaba G, Ozuguz U, Kucukler FK,

- et al. The frequency of malignancy and the relationship between malignancy and ultrasonographic features of thyroid nodules with indeterminate cytology. *Endocrine*. 2014;45(1):37-45.
10. Dincer N, Balci S, Yazgan A, Guney G, Ersoy R, Cakir B, et al. Follow-up of atypia and follicular lesions of undetermined significance in thyroid fine needle aspiration cytology. *Cytopathology*. 2012;24(6):385-90.
  11. Giorgadze T, Rossi ED, Fadda G, Gupta PK, LiVolsi VA, Baloch Z. Does the fine-needle aspiration diagnosis of "hurthle-cellneoplasm/follicular neoplasm with oncocytic features" denote increased risk of malignancy? *Diagn Cytopathol*. 2004;31(5):307-12.
  12. Conzo G, Troncone G, Docimo G, Pizza A, Sciascia V, Bellevicine C, et al. Cytologically undetermined follicular lesions: surgical procedures and histological outcome in 472 cases. *Ann Ital Chir*. 2013;84:251-6.
  13. Dedititis RA, Couto Netto SD, Castro MA, Pfuetszenreiter EG, Nardi CE, Barbara EC. Valor de predição para malignidade dos aspectos macroscópicos do nódulo tireoidiano. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2010;14(2): 225-30.
  14. Faquin WC, Baloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of thyroid: diagnosis, management and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) Recommendations. *Diagn Cytopathol*. 2010;78(10):731-9.
  15. Ferreira RC, Ward LS, Adam RL, Leite NJ, Metze K, Matos PS. Contribuição da análise de textura do núcleo celular para o diagnóstico diferencial de lesões foliculares da tireoide: comparação com marcadores imunoistoquímicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(7):804-10.
  16. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):1-24.
  17. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159-65.
  18. Ratour J, Polivka H, Dahan H, Hamzi L, Kania R, Dumuis R, et al. Diagnosis of follicular lesions of undetermined significance in fine-needle aspirations of thyroid nodules. *J Thyroid Res*. 2013;2013:250347.
  19. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mendel SJ. Thyroid aspiration cytology. Current Status. *Cancer J Clin*. 2009;59:99-110.
  20. Yoo C, Choi HJ, Im S, Jung JH, Min K, Kang CS, et al. Fine needle aspiration cytology of thyroid follicular neoplasm: cytohistologic correlation and accuracy. *Korean J Pathol*. 2013;47(1):61-6.

# Serviços de Controle de Infecção Hospitalar: características, dimensionamento e atividades realizadas

## *Hospital Infection Control Services: characteristics, size and performed activities*

Tiago Daltoé<sup>1</sup>, Anelise Breier<sup>1</sup>, Helena Barreto dos Santos<sup>2</sup>, Mário Bernardes Wagner<sup>1</sup>, Ricardo de Souza Kuchenbecker<sup>1</sup>

Recebido da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Caxias do Sul, RS, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** Infecções associadas a serviços de saúde representam maior morbimortalidade e custo, além de contribuírem em até 50% dos óbitos hospitalares. Serviços de Controle de Infecções Hospitalares possuem um papel importante na promoção da segurança dos pacientes, uma vez que atividades de vigilância são uma importante ferramenta do processo decisório de cuidado de pacientes. O presente estudo visou caracterizar o dimensionamento e as atividades realizadas pelos Serviços de Controle de Infecções Hospitalares. **MÉTODOS:** Realizou-se estudo transversal, no qual foram visitados os 25 hospitais de Porto Alegre (RS), os quais foram caracterizados quanto a complexidade, capacidade instalada e atividades de controle de infecção realizadas. **RESULTADOS:** Os hospitais apresentaram características assistenciais de serviços especializados, entretanto parcela importante dos serviços encontrava-se subdimensionada em relação à legislação vigente, não realizando, muitas vezes, atividades de prevenção e controle de infecções associadas a serviços de saúde, consagradas na literatura. **CONCLUSÃO:** Foi identificado um cenário de inadequação à legislação vigente, mostrando dados que sugerem necessidade de revisão dos requisitos legais que regem a formação dos Serviços de Controle de Infecções Hospitalares no Brasil.

**Descritores:** Serviços de Controle de Infecções Hospitalares; Infecções associadas a serviços de saúde; Infecção hospitalar

### ABSTRACT

**Background and Objective:** The healthcare-associated infections represent morbi-mortality, costs and can be related to up to 50% of deaths that take place in hospitals. Infection Control Services have a central role in patient safety because surveillance

actions are very important to support decision-making during patient care. This study aimed at characterizing the dimension of, and activities performed by Hospital Infection Control Services. **Methods:** Cross-sectional study that visited 25 hospitals in the city of Porto Alegre (state of Rio Grande do Sul, Brazil). The hospitals were characterized in terms of complexity, capacity and infection control activities performed. **Results:** The hospitals have high complexity; however, a great number of Infection Control Services are under-dimensioned regarding current legislation, and do not perform some actions of prevention and control of healthcare-associated infections, as stated in literature. **Conclusion:** We found inadequacy to legislation, suggesting the need for reviewing legal requirements that regulate Infection Control Services in Brazil.

**Keywords:** Health services-associated infections; Infection Control Services; Cross infections

### INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares acometem aproximadamente 10% dos pacientes internados em hospitais<sup>(1,2)</sup>. Recentemente, as infecções hospitalares passaram a ser denominadas infecções associadas a serviços de saúde (IASS), de maneira a abranger outras modalidades assistenciais, nas quais esse desfecho pode ocorrer. As IASS correspondem à condição clínica, localizada ou sistêmica, resultante de reação adversa à presença de agente infeccioso ou toxinas produzidas pelo mesmo, em paciente atendido por serviço de saúde e que não estava presente e nem em incubação no momento da admissão pelo serviço<sup>(3)</sup>. No contexto hospitalar, as IASS devem perfazer os critérios estabelecidos pelas instâncias regulatórias dos serviços de saúde, como Ministério da Saúde e o centro de prevenção e controle de doenças norte-americano, entre outras<sup>(4-6)</sup>.

As IASS representam maior morbimortalidade, internações mais prolongadas, de maior custo, maiores taxas de reinternação, assim como maior tempo de uso de fármacos anti-infecciosos durante e após a alta hospitalar, além de serem responsáveis pela manutenção do risco de disseminação de micro-organismos resistentes aos antimicrobianos<sup>(7-10)</sup>. As IASS podem contribuir com 15 a 50% dos óbitos intra-hospitalares, dependendo do cenário estudado; esse impacto desfavorável é identificado a despeito de haver consistente literatura acerca do fato de essas infecções serem amplamente passíveis de prevenção<sup>(11-13)</sup>.

Serviços de Controle de Infecções Hospitalares (SCIH) são responsáveis pela promoção da segurança dos usuários dos servi-

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

2. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Data de aceite: 2/9/2013 – Data de aceite:10/11/2013

#### Endereço para correspondência:

Tiago Daltoé

Rua Borges de Medeiros, 570/41 – Centro

CEP: 95020-310 – Caxias do Sul, RS, Brasil

Tel.: 55 (54) 8406-4971 – E-mail: tdaltoe@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

ços de saúde, condição indispensável para a certificação de qualidade da assistência prestada<sup>(14-17)</sup>. A portaria do Ministério da Saúde número 2.616, de 12 de maio de 1998, regulamentou a lei 9.431, de 6 de janeiro de 1997, que estabeleceu a obrigatoriedade da existência de SCIH nos hospitais brasileiros. Além disso, caracterizou os objetivos e o dimensionamento mínimo dos SCIH, de acordo com o número de leitos hospitalares, incluindo os de terapia intensiva e de especialidades, como oncologia, por exemplo, sem, no entanto, detalhar as características assistenciais da instituição. Estabeleceu ainda os pré-requisitos fundamentais para o funcionamento dos SCIH, entre os quais as atividades de vigilância epidemiológica das IASS<sup>(4)</sup>.

São notoriamente escassos os estudos publicados no Brasil acerca do dimensionamento e da adequação dos SCIH. Um estudo coletou informações de 4.148 hospitais brasileiros (62% do total) no período de 2001 a 2004, visando caracterizar as atividades dos SCIH. Dos serviços pesquisados, 3.194 instituições (77% dos respondentes) afirmaram realizar vigilância epidemiológica das IASS. Considerando os hospitais com leitos de terapia intensiva, o percentual de hospitais que referiu realizar vigilância de IASS subia para 94%<sup>(18)</sup>. Entretanto, há substantiva escassez de estudos publicados avaliando as políticas de controle de IASS, seja pela simples ausência de registros, seja por conta da má qualidade dos registros existentes<sup>(19,20)</sup>. Não foram identificados estudos brasileiros publicados documentando a adequação do dimensionamento dos SCIH em relação às características assistenciais dos serviços e à legislação vigente.

O presente estudo caracterizar o dimensionamento e atividades realizadas pelos SCIH dos hospitais de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo transversal, no qual foram visitados todos os SCIH dos 25 hospitais de Porto Alegre (RS), identificados a partir do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde do Ministério da Saúde e dos registros da Secretaria Municipal de Saúde (SMS). Os hospitais psiquiátricos da cidade foram excluídos da amostra em função do baixo risco de ocorrência de IASS. As visitas aos hospitais ocorreram entre os meses de março e junho de 2008 e foram realizadas por pelo menos um dos autores acompanhado de uma técnica da Equipe de Vigilância em Serviços de Saúde da Coordenadoria Geral de Vigilância Sanitária da SMS.

Foram aplicados questionários semiestruturados pré-codificados caracterizando a estrutura, a capacidade instalada, o funcionamento, as atividades e as metodologias de vigilância epidemiológica de IASS realizadas pelos SCIH. O instrumento de coleta de dados foi avaliado antes do início da pesquisa em dois hospitais da cidade de Caxias do Sul (RS), para fins de adequação.

A caracterização do nível de complexidade das atividades assistenciais dos hospitais baseou-se no cadastro do Ministério da Saúde, que habilita a realização de procedimentos de alta ou média complexidades<sup>(21)</sup>. Os hospitais foram também classificados de acordo com a população assistida. A classificação envolveu a definição de “hospitais clínicos”, ou seja, instituições nas quais a

população assistida consistia majoritariamente de pacientes com doenças com tratamento não cirúrgico e “hospitais cirúrgicos”, onde os pacientes atendidos eram preferencialmente portadores de condições que demandavam cirurgias. As instituições foram ainda caracterizadas como “hospitais especializados”, ou seja, aqueles voltados ao atendimento de uma especialidade específica, ou “hospitais gerais”, se as instituições proporcionassem atendimento simultâneo em várias especialidades médicas. A classificação dos hospitais como instituições de ensino esteve condicionada à autoproclamada existência de atividades de ensino de profissionais de saúde em nível de graduação ou pós-graduação.

Para fins do estudo, a vigilância epidemiológica das IASS realizada pelos hospitais foi caracterizada como busca sistemática, análise e interpretação de informações relacionadas a casos de IASS, de maneira a permitir seu monitoramento e o planejamento de ações, visando controlar a ocorrência das mesmas<sup>(22)</sup>.

A adequação do número de profissionais de saúde que atuavam nos SCIH, assim como a quantificação da carga horária de trabalho realizada pelos mesmos, foi descrita de acordo com os requisitos estabelecidos pela legislação brasileira vigente, que estabelece que os SCIH contem com pelo menos dois profissionais de saúde de nível superior para cada 200 leitos ou fração, com carga horária diária mínima de 6 horas para o enfermeiro e 4 horas para os demais profissionais. Nos hospitais com leitos destinados a pacientes gravemente enfermos, os SCIH devem crescer 2 horas semanais de trabalho para seus profissionais a cada dez leitos ou fração. Consideram-se pacientes graves aqueles em terapia intensiva (neonatal, pediátrico e adulto); berçário de alto risco; queimados; submetidos a transplantes de órgãos; pacientes hemato-oncológicos e portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida humana<sup>(4)</sup>.

Estimou-se o tempo dedicado às atividades de vigilância epidemiológica das IASS a partir da caracterização da carga horária de trabalho dos profissionais que atuam nos SCIH e conforme a metodologia adotada em cada um dos serviços. Para tal, partiu-se da análise dos tempos gastos em atividades de vigilância epidemiológica das IASS feita pelos pesquisadores em um dos serviços pesquisados, de maneira que se pudesse ter um parâmetro objetivo para as estimativas de tempo, baseando-se na metodologia de custeio baseado em atividades<sup>(23)</sup>. Essa metodologia incluiu a caracterização de todas as atividades e dos tempos gastos em sua execução e permitiu estimar o tempo necessário para a realização da vigilância epidemiológica de IASS, de acordo com o número de leitos de cada hospital. Para a análise da adequação do tempo de trabalho dedicado pelos profissionais às atividades realizadas nos SCIH, foram calculadas as razões entre o tempo necessário para as atividades declaradas e o tempo disponível aferido mediante a descrição da carga horária dos profissionais dos SCIH.

Também foi caracterizada a realização de vigilância epidemiológica de processos assistenciais críticos para o risco de ocorrência de IASS, como, por exemplo, atividades relacionadas ao uso de cateter vascular central, ventilação mecânica ou higienização das mãos. Para que essas atividades fossem consideradas efetivamente realizadas, era necessário que fosse evidenciada sua

abrangência para toda a população de pacientes internados que – em tese – iria se beneficiar da atividade em questão.

Foram também solicitadas informações referentes à capacidade de gestão das informações epidemiológicas (indicadores) referentes às IASS. Trata-se de características que, na visão dos pesquisadores, identificam um SCIH capaz de responder satisfatoriamente a seus objetivos, os quais estão intimamente ligados às atividades de vigilância epidemiológica de IASS. Partindo-se das informações apuradas nas atividades de vigilância epidemiológica, os SCIH foram perguntados sobre sua capacidade em estimar as taxas de IASS, qual a metodologia de análise utilizada, as formas de divulgação dos dados e a existência de referencial comparativo para as taxas. Os SCIH foram ainda questionados sobre a realização de atividades decorrentes da análise das informações referentes às taxas de IASS nos últimos 90 dias, como forma de caracterizar a capacidade de resposta dos serviços à ocorrência de agravos de interesse, como surtos e casos de pacientes com germes multirresistentes, entre outros.

A codificação e a entrada de dados foram realizadas mediante uso do programa Epi-Info versão 6.0 (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, Estados Unidos) e a análise dos dados foi realizada com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). Para a descrição dos resultados, foram utilizados métodos descritivos que incluem as frequências e as distribuições das variáveis estudadas, além da sumarização dos dados, por meio de estratégia narrativa.

Aos coordenadores dos SCIH estudados, foi apresentado um termo de consentimento informado esclarecendo os objetivos da pesquisa e assegurando o sigilo das informações por ocasião da divulgação dos resultados. Todos os profissionais responsáveis pelos SCIH visitados concordaram em participar da pesquisa, que foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Projeto 07-413, de 19 de outubro de 2007).

## RESULTADOS

Em 2007, Porto Alegre possuía 1.453.077 habitantes, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 7.701 leitos hospitalares em 27 hospitais, dos quais 1.542 situados em hospitais públicos e 6.159 em instituições privadas, filantrópicas ou não<sup>(24)</sup>. A cidade possui regime pleno de municipalização no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) desde 1997. Em 2006, em Porto Alegre, foram efetuadas 76.256 internações hospitalares em especialidades cirúrgicas e 53.922 em especialidades clínicas<sup>(25)</sup>.

Dos 25 hospitais visitados, 24 possuíam SCIH formalmente estruturados e em atividade. O número mediano de leitos por hospital em Porto Alegre é 204 (mínimo de 20; máximo de 1.027). O total de profissionais de saúde atuando nos SCIH pesquisados foi 131, perfazendo média e mediana de 5 técnicos de nível superior por serviço (mínimo de 0; máximo de 18). Dentre esses profissionais, 35 eram médicos, dos quais 14 (40%) relataram possuir dedicação exclusiva ao SCIH ao qual estavam vinculados. Já entre os 37 enfermeiros, a dedicação exclusiva ao

serviço pesquisado era de 73%. Em 23 dos 25 hospitais unidades de terapia intensiva (UTIs) e 88% dos hospitais realizavam procedimentos de alta complexidade. Em relação às atividades de ensino, estas eram realizadas por 76% dos hospitais (Tabela 1). Foram caracterizados como gerais 28 hospitais, 3 foram considerados como instituições dedicadas a alguma especialidade, 15 foram classificados como tendo perfil assistencial de hospital clínico e 10 como hospitais cirúrgicos.

Dezoito hospitais (72%) apresentavam técnicos de nível superior atuando no SCIH em número adequado em relação ao número de leitos, nos termos estabelecidos pela legislação vigente. Entretanto, analisando-se a carga horária desses profissionais de acordo com a recomendação legal, o número de hospitais com SCIH adequadamente dimensionados diminuiu para 12 (48%)<sup>(4)</sup>.

Declararam realizar atividades de vigilância epidemiológica de IASS relacionadas à ventilação mecânica 19 hospitais (76%). Duas outras instituições informaram não possuir suporte ventilatório (Tabela 2). Cinco hospitais (20%) declararam realizar atividades de vigilância epidemiológica de processos assistenciais de pacientes em uso de cateter vascular central ou urinário.

Dezessete hospitais (68%) realizavam avaliação das prescrições de antimicrobianos, sendo que cinco (20%) tinham algum tipo de monitoramento dos resultados dessa atividade. Sete hospitais (28%) monitoravam o consumo de antimicrobianos por meio de indicadores. Disponham de laboratório de microbiologia para realização de exames de cultura 24 hospitais; destes, 13 (52%) referiram laboratórios próprios ou presentes dentro da estrutura física das instituições.

**Tabela 1.** Características assistenciais dos hospitais de Porto Alegre (RS)

Característica	n (%)
Unidade de terapia intensiva	23 (92)
Assistência de alta complexidade	22 (88)
Hospital de ensino	19 (76)
Assistência prestada exclusivamente ao Sistema Único de Saúde	9 (36)
Hospitais preferencialmente cirúrgicos	9 (36)
Atendimento de trauma	2 (8)

**Tabela 2.** Realização de atividades de vigilância epidemiológica de processos assistenciais críticos

Processos assistenciais declarados como vigiados	Sim n (%)
Ventilação mecânica	19 (83)*
Germes resistentes	16 (64)
Sítio cirúrgico	14 (56)
Cateter vascular central	5 (20)
Cateter urinário	5 (20)
Lavagem de mãos	2 (8)
Outros processos	2 (8)

\* Dois hospitais declararam não possuir ventilação mecânica.

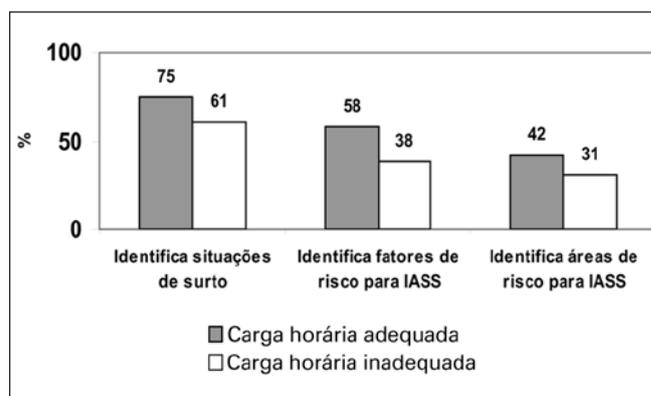
Dezenove (76%) hospitais declararam calcular algum tipo de taxa de IASS regularmente e 12 (48%) declararam possuir metas estabelecidas para as mesmas. Ainda entre os 19 hospitais que relataram calcular taxas de infecção, 18 deles informaram comparar seus indicadores com algum referencial externo proveniente da literatura internacional<sup>(26)</sup>. Dezoito hospitais (72%) referiram possuir algum tipo de sistema informatizado para a compilação e a análise das taxas de IASS.

A tabela 3 caracteriza atividades indicativas da capacidade de gestão das informações referentes às taxas de IASS. Hospitais que realizavam atividades de ensino relataram a existência de metas definidas para as taxas de IASS e seu monitoramento com maior frequência do que hospitais que não realizavam atividades de ensino. Por outro lado, a frequência de hospitais que declararam estimar as taxas de IASS foi maior entre aqueles que não realizam atividades de ensino comparativamente àqueles que realizam atividades de ensino – respectivamente, 83 e 74%. Hospitais com UTI declararam realizar atividades de gestão das informações referentes às taxas de IASS com maior frequência do que aqueles que não possuíam UTI. Da mesma maneira, hospitais que realizavam atividades assistenciais de alta complexidade declararam realizar atividades de gestão das informações referentes às taxas de IASS com frequência substancialmente maior do que aqueles que não realizavam atividade assistencial de alta complexidade. Verificou-se também que a adequação da carga horária de técnicos nos termos da legislação vigente ocorreu naqueles hospitais que mais frequentemente calculavam as taxas de infecção e que tinham objetivos definidos para suas taxas de IASS.

Quanto à capacidade de manejar situações de risco para a ocorrência de IASS, 17 (68%) SCIH declararam-se aptos a identificar surtos a partir de seu sistema de vigilância epidemiológica. Doze (48%) declararam-se capazes de identificar áreas dos hospitais em que havia risco aumentado de ocorrência de IASS e nove (36%) declararam-se capazes de identificar fatores de risco para IASS na população assistida. Hospitais com dimensionamento adequado dos profissionais que atuam no SCIH, em relação ao seu porte assistencial, relataram com maior frequência capacidade de identificação: (a) dos fatores de risco para a ocorrência de IASS (58 *versus* 38%); (b) de áreas assis-

ciais de risco (42 *versus* 31%); (c) de situações de surto (75 *versus* 61%) em relação àqueles que não possuem adequado dimensionamento (Figura 1).

Com o intuito de avaliar a capacidade dos hospitais em realizar as atividades de vigilância epidemiológica de IASS por eles descritas, de acordo com tempo disponível dos profissionais dos SCIH para a realização das mesmas, foram criados dois cenários hipotéticos: A e B nos quais, respectivamente, 30 e 50% do tempo total era dedicado à vigilância epidemiológica de IASS (Figura 2). Considerando-se a relação entre tempo disponível/tempo necessário <1, no cenário A, 13 (52%) hospitais não conseguiriam desempenhar as atividades de vigilância de IASS declaradas em função do tempo disponível de seus profissionais e do número de leitos. No cenário B, esse número diminuiu para 7 (28%). No cenário A, dentre os 12 hospitais que tinham carga horária de funcionários adequada à legislação vigente, 8 (67%) seriam capazes de desempenhar as atividades de vigilância epidemiológica de IASS declaradas. Já entre os 13 sem a carga horária de profissionais de saúde adequada, apenas 4 (31%) conseguiriam desempenhar as atividades de vigilância epidemiológica declaradas. No cenário B, dentre os hospitais com a carga horária adequada, dez (83%) conseguiriam realizar as atividades



IASS: infecções associadas a serviços de saúde.

**Figura 1.** Capacidade de identificar situações de risco segundo adequação da carga horária.

**Tabela 3.** Manejo de taxas de acordo com a complexidade dos hospitais

	Ensino (%)		UTI (%)		Alta complexidade (%)		Carga horária adequada (%)	
	Sim (n=19)	Não (n=6)	Sim (n=23)	Não (n=2)	Sim (n=22)	Não (n=3)	Sim (n=12)	Não (n=13)
Calcula taxa de infecção	74	83	78	50	77	67	92	62
Tem <i>software</i> para cálculo das taxas	74	67	74	50	77	33	92	54
Tem meta definida para as taxas*	71	40	63	-	65	50	70	56
Monitora série histórica das taxas*	100	60	89	-	94	50	100	78
Considera referencial externo	74	67	78	-	77	33	75	69
Referência externa internacional**	93	75	89	-	94	-	100	78

\* Considerados apenas os hospitais que calculam taxas de infecção dentro de cada categoria; \* considerados apenas os hospitais que consideram referencial externo dentro de cada categoria.

UTI: unidade de terapia intensiva.

declaradas. Dentre os 13 sem a carga horária adequada, 8 (62%) o fariam (Figura 3).

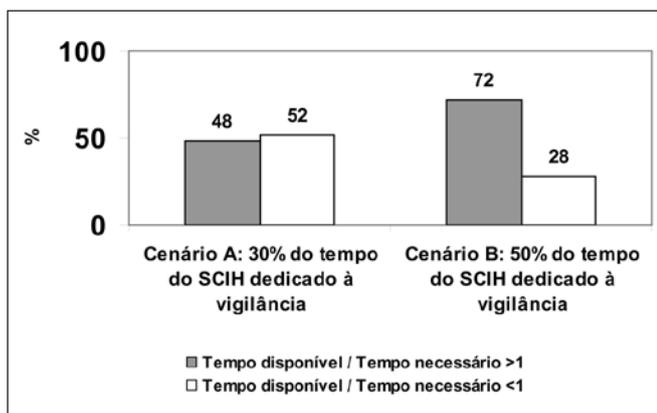
## DISCUSSÃO

Em Porto Alegre, 24 dos 25 hospitais estudados contavam com SCIH formalmente constituído e, portanto, esses 24 hospitais realizavam atividades de vigilância epidemiológica das IASS, o que perfez um percentual de 96% dos hospitais, percentual maior que aquele observado em estudo de abrangência nacional, no qual apenas 77% dos hospitais realizavam essa atividade. Ainda no mesmo estudo, dos hospitais que contavam com UTIs, 94% vigiavam IASS, enquanto em Porto Alegre esse percentual foi de 100%<sup>(18)</sup>. Já considerando o perfil dos 25 hospitais de Porto Alegre que possuíam UTI e realizavam procedimentos de alta complexidade em, respectivamente, 92 e 88% das instituições, cabe apontar o fato de que apenas 12 (48%) dos SCIH possuíam carga horária de profissionais adequadamente dimensionadas para o porte assistencial. Além disso, os SCIH parecem ter dificuldade na execução de atividades diretamente

relacionadas à realidade assistencial dos hospitais, como pode ser demonstrado pela baixa frequência de SCIH que realizavam a vigilância de infecções relacionadas a cateteres vasculares ou ao uso de sondagem urinária, por exemplo – equivalente a 20% dos hospitais estudados, num contexto em que 23 dos 25 hospitais possuíam UTI. Vale ainda observar que as vigilâncias de cateteres vasculares, feridas operatórias e sondagem urinária são notadamente efetivas em diminuir a incidência de infecções associadas a esses dispositivos ou ocorrências<sup>(27-29)</sup>. Tal condição é agravada pela análise do tempo real ou potencial dedicado às atividades de vigilância de IASS. Caso os SCIH dedicassem 30 ou 50% de sua capacidade de trabalho disponível às atividades de vigilância epidemiológica de IASS, em cada uma dessas situações teríamos, respectivamente, 52 e 28% dos hospitais sem o tempo necessário para a realização das mesmas. Cabe ressaltar que, dentre os hospitais com carga horária adequada à legislação, foi maior a frequência de capacidade de execução das atividades declaradas pelos serviços, condição que pode ser favorecida pela exigência legal de um número mínimo de profissionais por leitos existentes. Verificou-se também que a carga horária de técnicos adequada à legislação implicava em diferença importante na porcentagem de hospitais que calculavam taxas de IASS e que mais frequentemente tinham metas definidas para seus objetivos.

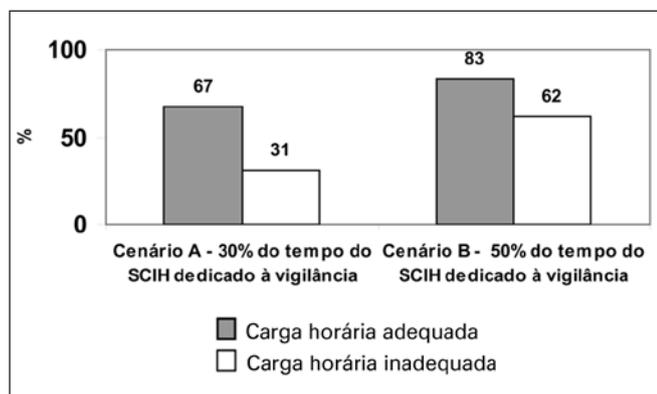
Além disso, ainda que 19 hospitais (76%) tenham referido realizar alguma estimativa das taxas de IASS, apenas 12 (48%) possuíam metas estabelecidas em relação às mesmas. Esses achados permitem inferir que há certa dificuldade entre os serviços pesquisados em mensurar e avaliar o impacto das ações realizadas junto à população atendida pelos hospitais. É perceptível a limitação dos hospitais em completar o ciclo previsto pelas atividades de vigilância, que compreende a busca sistemática, a análise das informações e a divulgação das taxas de infecções aos serviços e equipes assistenciais envolvidas. Essa limitação ocorre seja pela parcela de hospitais que sequer calcula taxas de infecção (24%), seja pela quantidade de hospitais que realiza atividades que não estão diretamente relacionadas a sua realidade assistencial. Somente 17 (68%) dos hospitais pesquisados declararam-se capazes de identificar surtos de IASS e nove (36%) informaram estar aptos a identificar fatores de risco para a ocorrência de IASS na população assistida pelo hospital em que atuam.

Hospitais com carga horária dos técnicos adequada ao porte da instituição demonstraram realizar atividades de gerenciamento das taxas de IASS com maior frequência, assim como foram mais capazes de identificar de áreas de risco para a ocorrência desses agravos, bem como a identificação de situações de surto. Entretanto, os achados do estudo permitiram inferir que a adequação de carga horária não pode ser caracterizada como parâmetro exclusivo de SCIH adequadamente dimensionados, visto que, mesmo entre os hospitais com carga horária suficiente, apenas 58% referiram identificar fatores de risco e menos da metade (42%) relataram identificar áreas de risco nas instituições onde estão os SCIH inseridos. A dificuldade de realização de atividades de prevenção de IASS tem sido observada em outros cenários com diferentes impactos na população atendida<sup>(30)</sup>. Tais achados evidenciam a necessidade de que as atividades de vigi-



SCIH: Serviços de Controle de Infecções Hospitalares.

**Figura 2.** Tempo dedicado às atividades de vigilância.



SCIH: Serviços de Controle de Infecções Hospitalares.

**Figura 3.** Capacidade de executar atividades declaradas segundo a adequação da carga horária.

lância epidemiológica das IASS devem ser reforçadas quantitativamente e qualitativamente, considerando-se que é a principal ação dos SCIH.

Este estudo apresenta algumas limitações. Os dados foram obtidos por meio de um questionário sem processo de validação das informações coletadas. Além disso, a coleta de dados foi precedida de um surto de *Acinetobacter* spp. multirresistente isolado em vários hospitais em Porto Alegre, com ampla divulgação nos meios de comunicação, o que ocasionou certo tensionamento entre a equipe da vigilância sanitária que acompanhou as entrevistas e alguns serviços estudados. Os autores julgam que esse fato talvez possa ter tido alguma influência na validade das informações fornecidas pelos SCIH, ocasionando eventual superdimensionamento das atividades realizadas, considerando-se a presença de técnico da vigilância sanitária nas visitas de pesquisa. Por último, os dados foram coletados no ano de 2008, sendo possível que desde essa época tenha havido melhoras nos serviços prestados pelas SCIH de Porto Alegre, cabe ressaltar que a legislação que regulamenta esses serviços, na época, já contava com mais de 10 anos em vigência, tempo suficiente para as adequações necessárias. Ainda assim, os achados aqui relatados permitem afirmar que havia inúmeras insuficiências nas práticas de prevenção e controle das IASS na cidade. Ainda que representativa da cidade de Porto Alegre, a abrangência dos achados do presente estudo não pode ser extrapolada para outras cidades brasileiras. Entretanto, considerando-se que a cidade foi pioneira na municipalização da saúde e que a maioria dos hospitais realiza procedimentos de alta complexidade, a realidade das práticas de controle de SCIH aqui retratada oferece subsídio relevante para compreender as políticas de controle de IASS no contexto do SUS, suas limitações e possibilidades de melhoria.

## CONCLUSÃO

Os achados do estudo permitem ainda inferir que a capacidade dos SCIH em responder às características assistenciais dos hospitais não pode ser exclusivamente avaliada por meio do quantitativo de técnicos em relação ao número de leitos. Hospitais que desenvolvem atividades de alta complexidade demandam SCIH com capacidade de avaliar a realidade assistencial e desenvolver iniciativas e programas destinados a circunscrever o risco de ocorrência de IASS, promovendo, dessa maneira, a segurança dos pacientes e a qualidade assistencial. Neste contexto, a valorização das atividades de vigilância epidemiológica das IASS, como processo sistemático de compilação, análise e intervenção é condição fundamental para que os SCIH efetivamente sejam capazes de demonstrar o impacto das ações realizadas, cumprindo com seus objetivos. Além disso, tais ações devem ser constantemente estimuladas, uma vez que têm ganhado crescente importância, tanto no cenário de segurança do paciente, quanto em relação às questões afetas à remuneração dos hospitais, por parte dos planos e seguros de saúde<sup>(31)</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Nosocomial infection rates for interhospital comparison: limitations and possible solutions. A Report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1991;12(10):609-21.
- Scott BN, Roberts DJ, Robertson HL, Kramer AH, Laupland KB, Ousman SS, et al. Incidence, prevalence, and occurrence rate of infection among adults hospitalized after traumatic brain injury: study protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013;2(1):68.
- McKibben L, Horan TC, Tokars JI, Fowler G, Cardo DM, Pearson ML, Brennan PJ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidance on public reporting of healthcare-associated infections: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(6):580-7.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616, de 12 de Maio de 1998. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 1998.
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13(10):606-8.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128-40. Erratum in: *Am J Infect Control.* 1988;16(4):177.
- Herwaldt LA, Cullen JJ, Scholz D, French P, Zimmerman MB, Pfaller MA, et al. A prospective study of outcomes, healthcare resource utilization, and costs associated with postoperative nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(12):1291-8.
- Coello R, Glenister H, Fereres J, Bartlett C, Leigh D, Sedgwick J, et al. The cost of infection in surgical patients: a case-control study. *J Hosp Infect.* 1993;25(4):239-50.
- Roberts RR, Scott RD 2nd, Cordell R, Solomon SL, Steele L, Kampe LM, et al. The use of economic modeling to determine the hospital costs associated with nosocomial infections. *Clin Infect Dis.* 2003;36(11):1424-32.
- Moreira M, Medeiros EA, Pignatari AC, Wey SB, Cardo DM. [Effect of nosocomial bacteremia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* on mortality and length of hospitalization]. *Rev Assoc Med Bras.* 1998;44(4):263-8. Portuguese.
- Turrini RN. [Nosocomial infection and mortality]. *Rev Esc Enferm USP.* 2002;36(2):177-83. Portuguese.
- Kaoutar B, Joly C, L'Hériveau F, Barbut F, Robert J, Denis M, Espinasse F, Merrer J, Doit C, Costa Y, Daumal F, Blanchard HS, Eveillard M, Botherel AH, Brücker G, Astagneau P; French Hospital Mortality study group. Nosocomial infections and hospital mortality: a multicentre epidemiology study. *J Hosp Infect.* 2004;58(4):268-75.
- Lemaster CH, Hoffart N, Chafe T, Benzer T, Schuur JD. Implementing the Central Venous Catheter Infection Prevention Bundle in the Emergency Department: Experiences Among Early Adopters. *Ann Emerg Med.* 2013.pii: S0196-0644(13)01347-4.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual Brasileiro de Acreditação Hospitalar. 3. ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2002.
- 2008 Accreditation Process Guide for Hospitals (Electronic Version), Joint Commission, 2008.
- Abrutyn E, Talbot GH. Surveillance strategies: a primer. *Infect Control.* 1987;8(11):459-64.
- Cook E, Marchain D, Kaye KS. Building a Successful Infection Prevention Program: Key Components, Processes, and Economics. *Infect Dis Clin N Am.* 2011;25(1):1-19.
- Santos AA. O modelo brasileiro para o controle das infecções hospitalares: após vinte anos de legislação, onde estamos e para

- onde vamos? Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2006.
19. Turrini RN, Santo AH. [Nosocomial infection and multiple causes of death]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(6):485-90.
  20. Fuster Jorge PA, Fernández Sarabia J, Delgado Melian T, Doménech Martínez E, Sierra López A. [Control de calidad en la infección nosocomial en la UCIP]. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(1):39-45. Spanish.
  21. Brasil. Ministério da Saúde. Regionalização da assistência à saúde. Aprofundando a descentralização com equidade no acesso. Norma Operacional da Assistência à Saúde – NOAS-SUS 01/01. Portaria MS/GM n.o 95, de 26 de janeiro de 2001, e regulamentação complementar. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2001. Série A. Normas e Manuais Técnicos, n. 116.
  22. Last JM. *A Dictionary of Epidemiology*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
  23. Raimundini SL, Souza AA, Struett MAM, Botelho MAM. Aplicabilidade do custei baseado em atividades e análise de custos em hospitais públicos. *R Adm*. 2006;41(4):453-65.
  24. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Estatísticas da Saúde. Assistência Médico-Sanitária 2009*. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
  25. *Cadernos de Informação de Saúde*, Ministério da Saúde, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, (2007).
  26. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Tolson JS, Goulding JS, Dudeck MA, Mincey RB, Pollock DA, Horan TC; NHSN Facilities. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. *Am J Infect Control*. 2007;35(5):290-301.
  27. Jaggi N, Sissodia P. Multimodal Supervision Programme to Reduce Catheter Associated Urinary Tract Infections and Its Analysis to Enable Focus on Labour and Cost Effective Infection Control Measures in a Tertiary Care Hospital in India. *J Clin Diag Res*. 2012;6(8):1372-6.
  28. Murthy A, De Angelis G, Pittet D, Schrenzel J, Uckay I, Harbarth S. Cost-effectiveness of universal MRSA screening on admission to surgery. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(12):1747-53.
  29. García-Rodríguez JF, Álvarez-Díaz H, Vilariño-Maneiro L, Lorenzo-García MV, Cantón-Blanco A, Ordoñez-Barrosa P, et al. Epidemiology and impact of a multifaceted approach in controlling central venous catheter associated blood stream infections outside the intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 2013;13:445.
  30. Kamulegeya A, Kizito AN, Balidawa H. Ugandan medical and health sciences interns' infection control knowledge and practices. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7(10):726-33.
  31. Reed D, Kemmerly AS. Infection Control and Prevention: A Review of Hospital-Acquired Infections and the Economic Implications. *Ochsner J*. 2009;9(1):27-31.

**Anexo 1. Projeto de pesquisa: metodologia de vigilância epidemiológica de infecções hospitalares**

Ficha de coleta de dados		
1	INSTITUIÇÃO	
2	DATA DA ENTREVISTA	
3	NOME E PROFISSÃO DO ENTREVISTADO	
4	CARGO DO ENTREVISTADO	
5	NÚMERO DE PROFISSIONAIS QUE ATUAM NO SCIH	NPROF_____
6	QUAL A PROFISSÃO DOS PROFISSIONAIS DO SCIH MÉDICOS _____ ENFERMEIRA _____ FARMACÊUTICO _____ ESTAGIÁRIOS _____ OUTROS _____ ADMINISTRADOR _____	NMED _____ NENF _____ NFARM _____ NEST _____ NOUT _____ NADM _____
7	QUAIS DESSES PROFISSIONAIS POSSUEM CARGA HORÁRIA EXCLUSIVAMENTE DEDICADA AO SCIH MÉDICO _____ ENFERMEIRA _____ FARMACÊUTICO _____ ESTAGIÁRIO _____ OUTROS _____ ADMINISTRADOR _____	EXMED _____ EXENF _____ EXFARM _____ EXEST _____ EXOUT _____ EXADM _____
8	QUAL A CARGA HORÁRIA DE CADA UM DELES DEDICADA AO SCIH POR SEMANA MÉDICO 1 _____ MÉDICO 2 _____ MÉDICO 3 _____ MÉDICO 4 _____ ENFERMEIRA 1 _____ ENFERMEIRA 2 _____ ENFERMEIRA 3 _____ ENFERMEIRA 4 _____ FARMACÊUTICO 1 _____ FARMACÊUTICO 2 _____ ESTAGIÁRIO 1 _____ ESTAGIÁRIO 2 _____ ESTAGIÁRIO 3 _____ ESTAGIÁRIO 4 _____ ESTAGIÁRIO 5 _____ ESTAGIÁRIO 6 _____ ESTAGIÁRIO 7 _____ ESTAGIÁRIO 8 _____ OUTROS _____ ADMINISTRADOR _____ <b>(PULE PARA A TABELA DE CARACTERIZAÇÃO DAS ATIVIDADES DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES HOSPITALARES)</b>	CARMED _____ CARENF _____ CARFARM _____ CAREST _____ CAROUT _____ CARADM _____
9	QUAIS SÃO AS POPULAÇÕES DE INTERESSE DO HOSPITAL? PACIENTES CIRÚRGICOS NA MAIORIA ( ) PACIENTES CRÍTICOS ( ) PACIENTES CLÍNICOS EM GERAL NA MAIORIA ( ) ESPECIALIDADE ESPECÍFICA _____	INTHOSP _____
10	ENTRE OS PACIENTES DESCRITOS NA PERGUNTA ANTERIOR, QUAIS SÃO OS GRUPOS DE INTERESSE DO SCIH? JUSTIFIQUE.	INTSCIH _____
11	DESCREVA COMO O HOSPITAL REALIZA AS ATIVIDADES DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE INFECÇÕES HOSPITALARES <b>DESDE QUANDO E PORQUE ESTE É O MÉTODO UTILIZADO</b> <b>[PERGUNTA ABERTA MESMO]</b> <b>APÓS ESSA PERGUNTA APLICAR A TABELA DE MÉTODOS</b>	
12	QUAIS SÃO AS ÁREAS E OU PROCESSOS ASSISTENCIAIS ABRANGIDOS PELA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICAS DE INFECÇÕES HOSPITALARES?	
13	A VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE IH PERMITE IDENTIFICAR OUTRAS ÁREAS QUE DEVEM SER PRIORIZADAS POR PARTE DAS AÇÕES DE CIH? SIM ( ) NÃO ( ) <b>[MARCAR SIM APÓS A EXPLICAÇÃO DE COMO SÃO IDENTIFICADAS AS ÁREAS]</b>	IDAREA _____

Continua...

...continuação

**Anexo 1. Projeto de pesquisa: metodologia de vigilância epidemiológica de infecções hospitalares**

14	QUAIS SÃO ESSAS ÁREAS?	
15	COM QUE FREQUÊNCIA AS ÁREAS DE INTERESSE SÃO SUBMETIDAS À VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA? DIARIAMENTE ( ) SEMANALMENTE ( ) MENSALMENTE ( ) OUTRO _____	FREQVIG_____
16	O HOSPITAL REALIZA ATIVIDADES DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA ESPECIFICAMENTE DIRECIONADAS A: ( ) INFECÇÕES RELACIONADAS A SÍTIO CIRÚRGICO? DESCREVER BREVEMENTE A METODOLOGIA ( ) INFECÇÕES RELACIONADAS A CATETERES VASCULARES? DESCREVER BREVEMENTE A METODOLOGIA ( ) INFECÇÕES RELACIONADAS A VENTILAÇÃO MECÂNICA? DESCREVER BREVEMENTE A METODOLOGIA ( ) INFECÇÕES RELACIONADAS A PROCEDIMENTOS URINÁRIOS INVASIVOS? DESCREVER BREVEMENTE A METODOLOGIA ( ) MICRO-ORGANISMOS MULTIRRESISTENTES? DESCREVER BREVEMENTE A METODOLOGIA. QUAL A DEFINIÇÃO DE GMR? ( ) PROCESSOS ASSISTENCIAIS? QUAIS? DESCREVER BREVEMENTE A METODOLOGIA. QUAL A DEFINIÇÃO DE PROCESSOS VIGIADOS? PROC _____ ( ) HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS? DESCREVER BREVEMENTE A METODOLOGIA	VIGSIT _____ VIGCAT _____ VIGVM _____ VIGUR _____ VIGMRS _____ VIGPROC _____ VIGMAO _____
17	A VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS INFECÇÕES HOSPITALARES GEROU ALGUMA INTERVENÇÃO NOS ÚLTIMOS 90 DIAS – QUAL?	
18	QUAIS SÃO AS FONTES DE INFORMAÇÕES UTILIZADAS PELAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE IH? ( ) REGISTROS DE PRONTUÁRIOS. DESCREVER ( ) EXAMES LABORATORIAIS. DESCREVER ( ) REGISTROS ADMINISTRATIVOS. DESCREVER ( ) BANCOS DE DADOS CORPORATIVOS ( ) OUTRAS. QUAIS? DESCREVER.	FPRONT _____ FLAB _____ FREGAD _____ FBCORP _____ FOUT _____
19	COMO AS AÇÕES DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE INFECÇÕES HOSPITALARES FORAM MONTADAS NO HOSPITAL?	
20	QUAL(IS) É(SÃO) O(S) OBJETIVO(S) DO SERVIÇO OU PROGRAMA DE CONTROLE DE INFECÇÃO DO HOSPITAL?	
21	ESSES OBJETIVOS ESTÃO QUANTIFICADOS POR MEIO DE TAXAS DE INFECÇÃO HOSPITALAR? SIM ( ) NÃO ( ) <b>EM CASO DE RESPOSTA AFIRMATIVA PULE PARA A QUESTÃO DE NÚMERO 24</b>	OBJIND _____
22	SÃO GERADAS TAXAS DE INFECÇÃO HOSPITALAR INDEPENDENTES DOS OBJETIVOS DO SCIH SIM ( ) NÃO ( ) <b>EM CASO DE RESPOSTA NEGATIVA PULAR PARA A QUESTÃO NÚMERO 34</b>	
23	ESSAS TAXAS SÃO UTILIZADAS PELO SCIH COMO INDICADORES? SIM ( ) NÃO ( )	
24	COM QUE FREQUÊNCIA SÃO ANALISADAS AS TAXAS DE IH GERADAS A PARTIR DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA? SEMANTALMENTE ( ) MENSALMENTE ( ) SEMESTRALMENTE ( ) OUTRO _____	
25	HÁ ALGUMA FORMA DE AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DOS DADOS APURADOS PELA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE INFECÇÕES HOSPITALARES PARA CONSTRUÇÃO DAS TAXAS? SIM ( ) NÃO ( ) <b>[MARCAR SIM APÓS A EXPLICAÇÃO DE COMO É FEITA A AVALIAÇÃO]</b>	
26	AS TAXAS DE IH SÃO COMPARADAS COM ALGUM REFERENCIAL EXTERNO? SIM ( ) NÃO ( ) EM CASO DE REPOSTA AFIRMATIVA, QUAL É O REFERENCIAL _____	
27	SÃO GERADOS RELATÓRIOS DAS TAXAS DE IH? SIM ( ) NÃO ( ) – SE NÃO, PULAR A PRÓXIMA QUESTÃO	
28	PARA QUEM SÃO DIVULGADOS OS RELATÓRIOS? CORPO CLÍNICO ( ) DIREÇÃO ( ) OUTRO ( )	
29	<b>SE AS TAXAS DE INFECÇÃO SÃO ENCARADAS COMO INDICADORES (RESPOSTA AFIRMATIVA À QUESTÃO NÚMERO 23), FAZER AS PERGUNTAS 30 A 33, SE NÃO, PULAR PARA A PERGUNTA 34</b> <b>VOCÊ REFERIU O FATO DE QUE AS TAXAS DE IH SÃO CONSIDERADAS INDICADORES ENTÃO:</b>	
30	HÁ METAS PARA ALGUNS DESSES INDICADORES? SIM ( ) NÃO ( ) <b>[MARCAR SIM APÓS A DESCRIÇÃO DAS METAS DE ALGUNS DOS INDICADORES]</b>	

Continua...

...continuação

**Anexo 1. Projeto de pesquisa: metodologia de vigilância epidemiológica de infecções hospitalares**

31	HÁ ALGUM MECANISMO DE MONITORAMENTO DAS SÉRIES TEMPORAIS DESSES INDICADORES? MOSTRAR AS SÉRIES TEMPORAIS. SIM ( ) NÃO ( )	
32	A ANÁLISE DAS TAXAS/INDICADORES DE IH CONSIDERA A SÉRIE HISTÓRICA? EXPLICAR COMO. SIM ( ) NÃO ( )	
33	COMO SÃO DEFINIDOS OS NUMERADORES E DENOMINADORES. [SÃO ESTIMADAS RAZÕES? PROPORÇÕES? TAXAS? SÃO CONSIDERADAS AS FREQUÊNCIAS DE PACIENTES-DIA SOB RISCO?] INDICADOR 1: NUMERADOR _____ /DENOMINADOR _____ INDICADOR 2: NUMERADOR _____ /DENOMINADOR _____ INDICADOR 3: NUMERADOR _____ /DENOMINADOR _____ INDICADOR 4: NUMERADOR _____ /DENOMINADOR _____ INDICADOR 5: NUMERADOR _____ /DENOMINADOR _____ INDICADOR 6: NUMERADOR _____ /DENOMINADOR _____ INDICADOR 7: NUMERADOR _____ /DENOMINADOR _____ INDICADOR 8: NUMERADOR _____ /DENOMINADOR _____ INDICADOR 9: NUMERADOR _____ /DENOMINADOR _____ INDICADOR 10: NUMERADOR _____ /DENOMINADOR _____	
34	HÁ UM DOCUMENTO QUE APRESENTE O PROGRAMA DE CONTROLE DE IH DA INSTITUIÇÃO? MOSTRAR O DOCUMENTO. SIM ( ) NÃO ( )	PRODOC. _____
35	HÁ ALGUM SISTEMA DE INFORMAÇÃO OU DE VIGILÂNCIA QUE PERMITA IDENTIFICAR QUAIS FATORES DE RISCO TÊM MERECIDO MAIOR PRIORIZAÇÃO DE PARTE DAS AÇÕES DE CIH? SIM ( ) NÃO ( ) [MARCAR SIM APÓS A EXPLICAÇÃO DE COMO FUNCIONA O SISTEMA]	
36	EXISTE ALGUM MECANISMO DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DOS DOENTES AVALIADOS? SIM ( ) NÃO ( ) [MARCAR SIM APÓS A EXPLICAÇÃO DE QUAL É O MECANISMO]	
37	É POSSÍVEL IDENTIFICAR SITUAÇÕES DE SURTOS DE INFECÇÕES A PARTIR DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS IH? SIM ( ) NÃO ( ) [MARCAR SIM APÓS A DESCRIÇÃO DE ALGUM EXEMPLO]	
38	O PROGRAMA/SERVIÇO POSSUI ALGUM <i>SOFTWARE</i> OU SISTEMA DE INFORMAÇÃO PARA ANÁLISE DAS TAXAS/INDICADORES DE IH? SIM ( ) NÃO ( )	
39	O SCIH TEM ACESSO E AVALIA AS PRESCRIÇÕES DE ANTIBIÓTICOS GERADAS NO HOSPITAL? SIM ( ) NÃO ( )	
40	COMO ESSA AVALIAÇÃO É FEITA?	
41	HÁ ALGUMA FORMA DE MONITORAMENTO DA AVALIAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS? QUAL?	
42	O HOSPITAL UTILIZA ALGUM INICADOR DE MONITORAMENTO DO CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS? UTILIZA DDD?	
43	EXISTEM OUTROS AGRAVOS PESQUISADOS PELA VIGILÂNCIA ALÉM DAS IH? SIM ( ) NÃO ( )	
44	QUAIS?	
45	O HOSPITAL TEM LABORATÓRIO DE MICROBIOLOGIA PRÓPRIO SIM ( ) NÃO ( )	
46	O SCIH RECEBE OU TEM ACESSO A TODOS OS EXAMES DE MICROBIOLOGIA REALIZADOS NO HOSPITAL SIM ( ) NÃO ( )	
47	AS AÇÕES DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE IH CONTEMPLAM AS AÇÕES DE PROTEÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL ENTRE OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE DO HOSPITAL? SIM ( ) NÃO ( ) [MARCAR SIM APÓS A DESCRIÇÃO DE ALGUM EXEMPLO]	
48	HÁ ALGUM MECANISMO DE ESTIMATIVA/APURAÇÃO DOS CUSTOS RELACIONADOS À VIGILÂNCIA DE IH? SIM ( ) NÃO ( )	

**Caracterização das atividades de prevenção e controle de infecções hospitalares**

<b>Profissão</b>	
( ) Enfermeiro	( ) Médico
( ) _____	( ) Farmacêutico
Há quanto tempo na função atual _____	
<b>Considerando uma semana típica de trabalho, assinale o tempo despendido em cada uma das atividades abaixo listadas. Por favor, leia todas as atividades antes de preencher a tabela.</b>	
<b>Atividade</b>	<b>Tempo %</b>
Identificação de casos de infecção hospitalar	
Busca de casos (busca ativa, busca passiva, mista)	
Registro e tabulação dos casos de infecção hospitalar	
Análise dos dados e elaboração de indicadores	
Divulgação dos dados da vigilância epidemiológica	
Intervenções geradas a partir da vigilância epidemiológica	
Manejo de leitos de isolamento	
Avaliação do uso de antibióticos	
Investigação e controle de surtos	
Manejo de pacientes portadores de germes resistentes	
Orientações para as equipes assistenciais	
Campanhas de prevenção e atividades educativas	
Treinamentos	
Elaboração e implantação de rotinas de prevenção de infecções	
Participação em reuniões/grupos de trabalho/comissões	

# Escore RIFLE e mortalidade em pacientes gravemente enfermos

## *RIFLE score and mortality in critically ill patients*

Talita Machado Levi<sup>1</sup>, Gyoguevara Sol Queiroz Andrade Patriota<sup>2</sup>, Gabrielli Tigre Cunha<sup>2</sup>, Carlos Geraldo Guerreiro de Moura<sup>3</sup>, Constança Margarida Sampaio Cruz<sup>2</sup>

Recebido do Hospital Santo Antônio, Obras Sociais Irmã Dulce, Salvador, BA, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** Embora a classificação do escore RIFLE seja associada à mortalidade, esse escore foi pouco avaliado em estudos prospectivos. O objetivo deste estudo foi analisar prospectivamente a associação entre o RIFLE e a mortalidade em paciente gravemente enfermo. **MÉTODOS:** Estudo de coorte hospitalar, em que 190 pacientes foram seguidos desde a admissão à unidade de terapia intensiva até alta hospitalar ou óbito. **RESULTADOS:** A média de idade foi de 64 anos. Houve predomínio do gênero feminino, com 55,3%. A maior parte dos pacientes era afrodescendente (74,7%). A incidência de óbito por qualquer causa foi de 32,63%. A causa mais frequente de óbito foi sepse grave/choque séptico seguido de choque cardiogênico e acidente vascular encefálico. O estágio *failure* do RIFLE; a idade; o escore de APACHE II e sepse/choque séptico foram preditores independentes de óbito. **CONCLUSÃO:** Estágio *failure* do RIFLE, idade, escore de APACHE II e sepse/choque séptico foram preditores independentes de mortalidade.

**Descritores:** Lesão renal aguda/mortalidade; Doença hepática terminal; Estado terminal; Fatores de risco

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Although RIFLE score classification has been associated with mortality in critically ill patients, few studies have prospectively evaluated this association. The objective of this study was to prospectively evaluate the association between RIFLE and mortality in critically ill patients. **METHODS:** Hospital cohort study of 190 patients who were followed from admission until discharge or death. **RESULTS:** Average age of patients was 64. There

was a predominance of females with 55.3%. The majority of patients were black (74.7%). The incidence of death from any cause was 32.63%. The most frequent cause of death was severe sepsis/septic shock followed by cardiogenic shock and stroke. Failure stage of RIFLE, age, APACHE II score and sepsis/septic shock were independent predictors of death from any cause. **CONCLUSION:** Failure stage of RIFLE, age, APACHE II score and sepsis/septic shock were independent predictors of mortality.

**Keywords:** Acute kidney injury/mortality; End stage liver disease; Critical illness; Risk factors

### INTRODUÇÃO

Em 2004, o *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), publicou os critérios de classificação do escore RIFLE, numa tentativa de uniformizar a definição de insuficiência renal aguda<sup>(1)</sup>. A denominação “RIFLE” refere-se a : *Risk* (risco de disfunção renal), *Injury* (injúria/lesão renal), *Failure* (falência da função renal), *Loss* (perda da função renal) e *End stage renal disease* (doença renal em estágio terminal). As três primeiras classes são avaliadas por mudanças relativas no valor do nível sérico de creatinina ou na taxa de filtração glomerular (TFG), a partir de um valor basal e na redução do fluxo urinário, e as duas últimas classes são definidas pela duração da perda da função renal<sup>(2)</sup>. Posteriormente, outros estudos mostraram uma correlação linear da classificação do escore RIFLE com morte<sup>(3)</sup>, no entanto, grande parte desses estudos foi de natureza retrospectiva.

Outros fatores de risco foram descritos como relacionados a um pior prognóstico em pacientes gravemente enfermos, como sepse grave/choque séptico, escore APACHE II, idade avançada e presença de comorbidades<sup>(4,5)</sup>.

O objetivo deste estudo foi analisar prospectivamente a associação da classificação do RIFLE em pacientes gravemente enfermos com mortalidade.

### MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, de coorte prospectiva hospitalar, realizado em uma unidade de terapia intensiva (UTI) geral de um hospital privado, situado no nordeste do Brasil.

Foram incluídos 210 pacientes maiores de 18 anos, admitidos consecutivamente na UTI cujas famílias concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), entre janeiro de 2010 e janeiro de 2011.

1. Universidade Estadual de Santa Cruz, Itabuna, BA, Brasil.

2. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

3. Hospital Santo Antônio, Salvador, BA, Brasil.

Data de submissão: 8/8/2013 – Data de aceite: 20/10/2013

Conflito de interesses: não há.

**Endereço para correspondência:**

Constança Margarida Sampaio Cruz

Av. Dom João VI, 275

CEP: 40290-000 – Acupe de Brotas, SP, Brasil

Tel.: (71) 3276-8265 – E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Foram excluídos do estudo os pacientes com permanência na UTI menor que 24 horas (16); e aqueles com diagnóstico de morte encefálica nas primeiras 24 horas (4), permanecendo 190 pacientes para análise.

Os critérios adotados para definição do RIFLE foram os mesmos adotados por Hoste<sup>(2)</sup>.

Os critérios adotados para definir sepse/choque séptico foram baseados no protocolo *Surviving Sepsis Campaign 2008: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock*<sup>(6)</sup>.

Oligúria foi definida como diurese <3mL/kg/h em 24 horas<sup>(2)</sup>.

Os dados foram coletados no momento da admissão, diariamente, durante a internação até alta hospitalar ou óbito.

A variável dependente do estudo foi óbito por qualquer causa.

As variáveis independentes foram: idade, gênero, etnia, categoria da lesão renal aguda (LRA) (de acordo com o escore RIFLE), procedência, creatinina e potássio sérico, intervenção cirúrgica de caráter eletivo ou emergencial, escore APACHE II<sup>(4,7)</sup>; presença de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus*, politraumatismo, insuficiência cardíaca, sepse/choque séptico ou não, presença de infecção, volume administrado em 24 horas, volume urinário em 24 horas, fármacos utilizados com suas doses e pressão arterial média (PAM; método invasivo ou não).

## Análise estatística

Foi utilizado o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 17.0 para análise dos dados. Estatística descritiva foi utilizada para determinar frequências; medidas de tendência central e medidas de dispersão relacionadas às características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes estudados. As variáveis categóricas foram expressas por número absoluto (percentagem válida) e as quantitativas expressas por médias  $\pm$  desvio padrão, em caso de distribuição normal. As variáveis quantitativas com distribuição não gaussiana foram expressas em medianas e intervalo interquartil.

Análise de regressão logística univariada foi utilizada para identificar preditores de óbito, sendo que permaneciam para análise multivariada variáveis com valor de  $p \leq 0,10$  com o objetivo de determinar preditores independentes de óbito em pacientes gravemente enfermos e para ajuste de variáveis confundidoras.

Foram pesquisadas interações estatisticamente significativas no modelo de regressão logística multivariada para óbito em pacientes gravemente enfermos.

Foi adotado um erro tipo  $\alpha$  de 0,05 para todas as análises estatísticas.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Calixto Midlej Filho, da Santa Casa de Misericórdia de Itabuna-(BA), com número de protocolo 01/2009. Os responsáveis identificados na família dos pacientes assinaram o TCLE.

## RESULTADOS

A média de idade dos pacientes foi de  $64 \pm 17,17$  anos. Houve leve predomínio do gênero feminino com 55,3% (105/190).

A maior parte dos pacientes era afrodescendente (74,7%) (142/190).

LRA ocorreu em 62,64% dos pacientes (119/190), distribuídos entre as categorias do RIFLE a seguir: *risk*: 30,52% (58/190), *injury*: 14,74% (28/190) e *failure*: 17,37% (33/190). O escore APACHE mediano foi de 15 com intervalo interquartil de 9,50. A maioria dos pacientes foi procedente do centro cirúrgico (30,53%; (58/190) e da enfermaria (30,53%; (58/190), seguidos do pronto atendimento (22,63%; (43/190); transferência de outro hospital (8,42%; (16/190) e serviço de hemodinâmica (7,37%; (14/190).

Fizeram uso de fármaco vasoativo (55/190) ou 28,95% dos pacientes.

A média de frequência cardíaca foi de  $89,20 \pm 23,46$  em batimentos por minuto (bpm). A média da frequência respiratória foi de  $20,13 \pm 6,80$  em incursões por minuto (ipm) (Tabela 1). A mediana da pressão parcial/ fração inspirada de oxigênio ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) foi de 298,03 (174,91). O pH médio foi de  $7,39 \pm 0,09$ . A escala de Glasgow foi de  $11,75 \pm 3,17$ .

Os diagnósticos mais frequentes a admissão na UTI foram: sepse/choque séptico, insuficiência cardíaca/choque cardiogênico, *diabetes mellitus* tipo 2 e HAS. As cirurgias eletivas predominaram em relação às de emergência.

A incidência de óbito por qualquer causa foi de 32,63% (62/190). A causa mais frequente de óbito foi sepse grave/choque séptico (80,53% ; 153/190) seguido de choque cardiogênico (11,58%; 22/190), acidente vascular cerebral (3,16% 6/190) e outras causas não especificadas 4,74% (9/190). A mediana do tempo de internamento foi de 5 dias com intervalo interquartil de 8 dias.

Na regressão logística univariada para preditores de óbito foram encontrados: estágio *injury* (*odds ratio* - OR=2,82; intervalo de confiança de 95% - IC 95%:1,25-6,39); estágio *failure* (OR=5,85; IC 95%: 2,61-13,12); idade (OR=1,28; IC 95%: 1,03-1,57); APACHE II (OR=1,28; IC 95%: 1,19-1,38) e sepse/choque séptico (OR=7,31; IC 95%: 3,66-14,59). Entretanto, como preditores independentes de óbito na análise multivariada foram encontrados apenas: a ocorrência do estágio *failure* do RIFLE; a idade; o escore de APACHE II e sepse/choque séptico (Tabela 2).

Foram pesquisadas interações no modelo de regressão logística multivariada para predição de óbito; no entanto não foi encontrada interação com significância estatística.

Foram realizadas curvas de sobrevivência segundo presença ou não de oligúria (*log rank test*=20,10;  $p < 0,001$ ) e presença ou não de sepse/choque séptico (*log rank test*=6,45;  $p = 0,01$ ) (Figuras 1 e 2).

## DISCUSSÃO

Esta foi uma UTI geral onde a maior parte dos pacientes foi internada com sepse/choque séptico e insuficiência cardíaca/choque cardiogênico, sendo provenientes das enfermarias ou do centro cirúrgico, e a maior parte por cirurgias de caráter eletivo.

HAS e *diabetes mellitus* tipo 2 foram comorbidades frequentes, fato que pode ter contribuído para a elevada média de idade

**Tabela 1.** Características demográficas e clínico-laboratoriais basais de pacientes criticamente enfermos

*Variáveis	n=190
Idade (anos)	64±17,17
Gênero, n (%)	
Feminino	105 (55,30)
Masculino	85 (44,70)
Etnia	
Afrodescendente	142 (74,70)
Não afrodescendente	48 (25,30)
Categoria de LRA (RIFLE)	
Risco	58 (30,50)
Injúria	28 (14,70)
Falência	33 (17,40)
Uso de droga vasoativa	55 (28,90)
Escore APACHE	15 (9,50)
Procedência do paciente, n(%)	
Centro cirúrgico	58 (30,70)
Enfermaria	58 (30,70)
Pronto Atendimento	43 (22,80)
Outro hospital	16 (8,4)
Hemodinâmica	14 (7,4)
Creatinina sérica, mg/dL	1,22±0,71
¥ K+ sérico, mEq/L	4,02±1,35
Volume administrado, mL/24horas	2.953,00 (1.935,00)
Débito urinário	1.400,00 (1.190,00)
Sepse/choque séptico, n(%)	79 (42,00)
Insuficiência cardíaca/ choque cardiogênico, n(%)	89 (46,80)
<i>Diabetes mellitus</i> , n(%)	63 (33,20)
Hipertensão arterial sistêmica, n(%)	125 (65,80)
Cirurgia eletiva, n(%)	51 (26,80)
Cirurgia emergência	21 (11,10)
Temperatura	35,73±3,39
PAMmmHg	91,02±22,71
FC	89,20±23,46
FR	20,13±6,80
PaO2/FiO2	298,03 (174,91)
pH	7,39±0,09
Na+ sérico, mEq/L	139,37±15,23
Hematócrito, %	34,11±7,98
Leucograma (mm <sup>3</sup> )	11.600,00 (8.000,00)
Glasglow	11,75±3,17

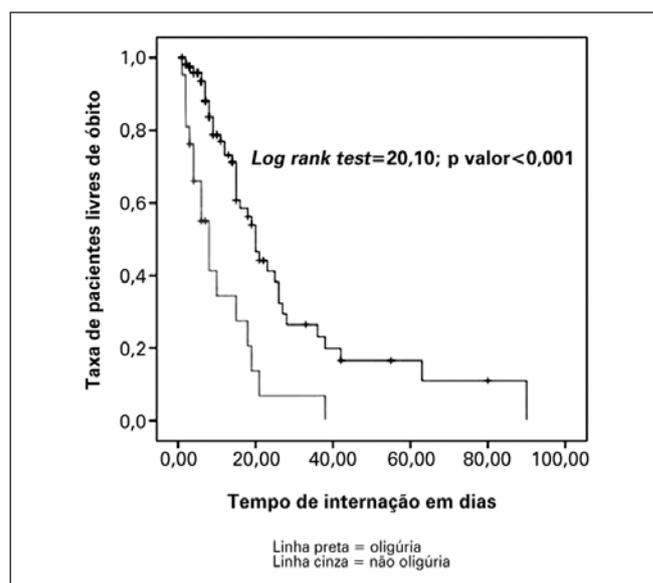
Variáveis contínuas expressas por média±desvio padrão, com exceção de: PaO2/FiO2, volume administrado em mL/24 horas, débito urinário e leucograma em mm<sup>3</sup>, expressos em mediana(IQ). Variáveis categóricas expressas por percentagens válidas e N absoluto.

LRA: lesão renal aguda; K<sup>+</sup>: potássio sérico; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PaO2/FiO2: pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; pH: potencial hidrogeniônico.

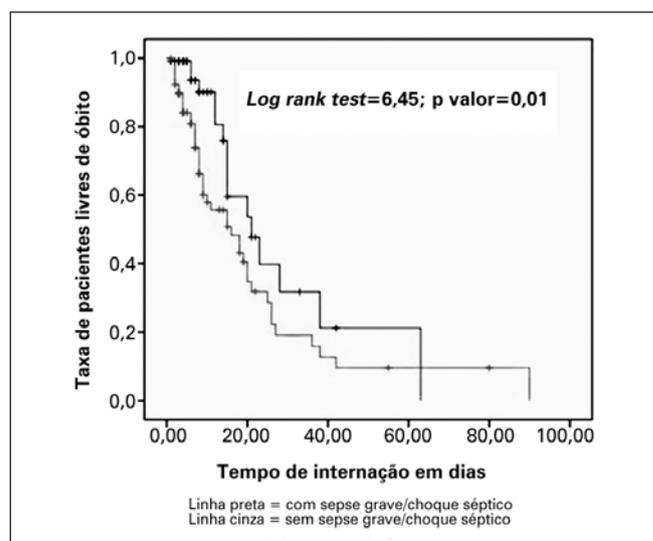
**Tabela 2.** Fatores preditores de óbito por qualquer causa em criticamente enfermos (n=190). Análise de regressão logística

Fator	OR	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
<i>Risk</i>	0,56	0,28-1,12	-	-
<i>Injury</i>	2,82	1,25-6,39	2,14	0,67-6,85
<i>Failure</i>	5,85	2,61-13,12	4,87	1,55-15,29
Idade	1,28	1,03-1,07	1,05	1,02-1,08
APACHE II	1,28	1,19-1,38	1,18	1,08-1,28
Fármaco vasoativo	1,77	0,92-3,40	2,87	0,97- 8,47
Sepse/choque séptico	7,31	3,66-14,59	4,64	1,81- 11,87

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.



**Figura 1.** Curvas de sobrevida segundo presença ou não de oligúria.



**Figura 2.** Curvas de sobrevida segundo presença ou não de sepsse grave/choque séptico.

nessa coorte. O envelhecimento dos pacientes internados em UTI tem sido descrito em diversos estudos, sempre acompanhado de aumento importante de doenças crônicas e uma maior propensão ao desenvolvimento de quadros infecciosos inclusive sepse/choque séptico<sup>(8)</sup> e insuficiência cardíaca<sup>(9)</sup>.

O predomínio de afrodescendentes (74,7%) deveu-se a peculiaridade da população do nordeste brasileiro, estando relacionado à forte miscigenação<sup>(10)</sup>, fato que pode ter contribuído para a elevada frequência de HAS na amostra estudada<sup>(11)</sup>.

A taxa de óbito de 32,63% encontrada nessa coorte está dentro da descrita na literatura, segunda a qual existe uma larga variação da mortalidade desde 4,2% chegando a 60%<sup>(8,9)</sup> a depender das características de base da amostra estudada e de sua condição clínica pré-mórbida.

O estágio *failure* do escore RIFLE, que se caracteriza por oligúria ou elevação na creatinina sérica maior que três vezes em relação à creatinina sérica basal, foi importante preditor independente de óbito (Tabela 2). A oligúria foi descrita por Macedo et al.<sup>(12)</sup> como um biomarcador precoce de LRA, que, por sua vez, tem sido exaustivamente responsabilizada como marcador de mau prognóstico em pacientes gravemente enfermos<sup>(13-15)</sup>.

Conforme demonstrado na Figura 1, no presente estudo, ao término de 39 dias de acompanhamento e excluídos da análise aqueles pacientes que tiveram alta hospitalar no período referido, mais de 20% dos pacientes que não tiveram oligúria sobreviveram, enquanto que quase a totalidade dos pacientes oligúricos foi a óbito (*log rank*=20,10;  $p < 0,001$ ).

A ocorrência de sepse/choque séptico na análise multivariada se mostrou importante preditor independente de óbito na presente amostra. Sepse grave é uma causa comum de morbimortalidade na população idosa<sup>(16)</sup> e sua incidência tem aumentado nos últimos anos<sup>(17)</sup>, sendo descrito aumento na taxa de mortalidade na escala que vai de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) para sepse, sepse grave e choque séptico: 7, 16, 20 e 46% respectivamente<sup>(18)</sup>.

No presente estudo, ao término de 64 dias de acompanhamento e retirando da análise aqueles pacientes que tiveram alta hospitalar no período, cerca de 90% dos pacientes sem sepse/choque séptico foi a óbito *versus* quase a totalidade dos pacientes que tiveram sepse/choque séptico (*log rank*=6,45;  $p = 0,01$ ); conforme demonstrado na Figura 2.

O escore de APACHE II também foi preditor independente de mortalidade, bem como a idade<sup>(4,7)</sup>.

Uma das limitações do presente estudo foi o relativo pequeno n amostral, que pode ter levado a não encontrar associações verdadeiras como estatisticamente significativas, por exemplo, o fato de não se ter encontrado significância estatística para uso de fármaco vasoativo como preditor independente de mortalidade (Tabela 2). Apesar disso, o estudo atual tem excelência na coleta de dados, que se deu de forma prospectiva, enquanto a maior parte dos estudos que associou o escore RIFLE à mortalidade o fez de forma retrospectiva<sup>(13-15)</sup>.

## CONCLUSÃO

O estágio *failure* do RIFLE foi preditor independente de mortalidade intra-hospitalar; o escore de APACHE II, idade e

presença de sepse/choque séptico também foram preditores independentes de mortalidade nesta coorte hospitalar.

## REFERÊNCIAS

- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12. Review.
- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73.
- Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(5):538-46.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care*. 1985;13(10):818-29.
- Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Prognostic utility of RIFLE for acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care*. 2007;11(2):408.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327. Erratum in: *Crit Care Med*. 2008;36(4):1394-6.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE - acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591-7.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-9.
- Dar O, Cowie MR. Acute heart failure in intensive care unit: Epidemiology. *Crit Care*. 2008;36(Suppl):S3-S8.
- Suarez-Kurtz G. Pharmacogenomics and the genetic diversity of the Brazilian population. *Cad Saude Publica*. 2009;25(8):1650-1.
- Thompson HS, Kamarck TW, Manuck SB. The association between racial identity and hypertension in African-American adults: elevated resting and ambulatory blood pressure as outcomes. *Ethn Dis*. 2002;12(1):20-8.
- Macedo E, Malhotra R, Calure-Del Granado R, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):509-15.

13. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46(6):1038-48.
14. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V, Polanco N, Ocampo C, Nalesso F, Piccinni P, Ronco C; North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI) Investigators. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):418-25.
15. Bell M, Liljestam E, Granath F, Fryckstedt J, Ekblom A, Martling CR. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(2):354-60.
16. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* 2006; 34(1):15-21.
17. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995; 273(2):117-23.
18. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10.

# Rendimento diagnóstico de câncer de pulmão por intermédio de fibrobroncoscopia e tomografia

## *Diagnostic efficiency of lung cancer by fiberoptic bronchoscopy and tomography*

Fábio José Fabrício de Barros Souza<sup>1</sup>, Gusthavo Tomasi Perin<sup>2</sup>, André Luis Leite da Silva<sup>2</sup>, Flora de Moraes Lino da Silva<sup>3</sup>, Danielle Muller Fabretti<sup>2</sup>, Albino José de Souza Filho<sup>4</sup>

Recebido do Hospital São José de Criciúma, Criciúma, SC, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** Analisar a tomografia computadorizada e a broncoscopia, no diagnóstico da neoplasia pulmonar, e avaliar a acurácia dessas técnicas diante da presença de carcinoma. Correlacionar dados epidemiológicos, como idade, gênero, hábitos tabágicos e tipos histológicos. A justificativa implica na necessidade da correlação entre o método de imagem e broncoscópico para o diagnóstico preciso de carcinoma pulmonar, doença esta que apresenta elevada mortalidade. **MÉTODOS:** Estudo documental, observacional, transversal e retrospectivo. Foram analisados, entre junho de 2009 a junho de 2011, os prontuários de 234 pacientes internados que realizaram fibrobroncoscopia nesse período. Destes, foram excluídos 164 pacientes que não foram submetidos ao exame histopatológico (exame padrão-ouro para o diagnóstico de câncer de pulmão). Preencheram os critérios de inclusão 70 pacientes do serviço analisado, tendo sido realizadas as duas técnicas estudadas, as quais foram correlacionadas com a confirmação ou não de câncer de pulmão. **RESULTADOS:** Foram diagnosticadas 32 neoplasias por biópsia endobrônquica, 26 do gênero masculino e 6 do feminino. O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma epidermoide, com 53,1%, seguido do carcinoma de pequenas células, com 18,8%. A sensibilidade da tomografia foi

de 75%, a especificidade de 81,6% e acurácia de 78,6%. A sensibilidade da fibrobroncoscopia foi de 81,3%, especificidade foi de 76,3%, o valor preditivo-positivo foi de 74,3%, o preditivo-negativo foi de 82,9% e a acurácia de 78,6%. **CONCLUSÃO:** A tomografia e a broncoscopia são muito importantes para auxílio diagnóstico do câncer de pulmão. O carcinoma epidermoide foi o mais encontrado, predominando em lobos superiores, com aspecto endobrônquico de lesão tumescente. O rendimento da broncoscopia foi maior quando associado a biópsia, escovado e lavado broncoalveolar.

**Descritores:** Neoplasias pulmonares/diagnóstico; Carcinoma de células escamosas; Imagem por ressonância magnética; Broncoscopia

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** To analyze the tomography and bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer and to evaluate the accuracy of these techniques in the presence of carcinoma. Also, to correlate epidemiological data, such as age, gender, smoking habits, and histological types. The justification implies the necessity of correlation between imaging and bronchoscopic methods for accurate diagnosis of lung cancer, a disease that has a high mortality. **METHODS:** Documentary, observational, cross-sectional and retrospective study. We analyzed 234 inpatients who underwent bronchoscopy between June 2009 and June 2011. Of these, we excluded 164 patients who were not submitted to histopathological examination (gold standard test for the diagnosis of lung cancer). Seventy patients met the inclusion criteria. We performed both techniques and correlated them with the confirmation or not of lung cancer in the studied service. **RESULTS:** We found that 32 tumors were diagnosed by endobronchial biopsy – 26 males and 6 females. The most common histological type was squamous cell carcinoma with 53.1%, followed by small cell carcinoma with 18.8%. The sensitivity of computed tomography was 75%, specificity of 81.6%, and accuracy of 78.6%. The sensitivity of bronchoscopy was 81.3%, specificity of 76.3%, positive predictive value of 74.3%, negative predictive value of 82.9% and accuracy of 78.6%. **CONCLUSION:** Computed tomography and bronchoscopy are very important to aid in the diagnosis of lung cancer. Squamous cell carcinoma was the most frequently found, predominantly in the upper lobes with endobronchial aspect of tumescent lesion. The yield of

1. Faculdade de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Hospital São José, Criciúma, SC, Brasil.

2. Faculdade de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

3. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4. Hospital São José, Criciúma, SC, Brasil.

#### Vinculação do artigo

Curso de Medicina, Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

Data de submissão: 19/8/2013 – Data de aceite: 9/12/2013

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Fábio José Fabrício de Barros Souza  
Rua Antônio De Lucca, 91, 4º andar  
Centro Clínico Luiz Zanette, PULMONAR  
CEP: 88811-503 – Criciúma, SC, Brasil  
E-mail: fsouzapneumo@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

bronchoscopy was higher when associated with biopsy, brush biopsy, and bronchoalveolar lavage.

**Keywords:** Lung neoplasms/diagnosis; Carcinoma, squamous cell; Magnetic resonance imaging; Bronchoscopy

## INTRODUÇÃO

Estimaram-se 17.210 casos novos de câncer de pulmão em homens e 10.110 em mulheres, no Brasil, no ano de 2012. Esses valores correspondem a um risco estimado de 18 casos novos a cada 100 mil homens e 10 a cada 100 mil mulheres<sup>(1)</sup>. Em Santa Catarina, no ano de 2007, sua taxa de mortalidade específica foi estimada em 13,98 por 100 mil habitantes<sup>(2)</sup>.

O câncer de pulmão acomete geralmente indivíduos entre 50 e 70 anos de idade, e o tabagismo é o principal fator de risco<sup>(3)</sup>. Outros fatores envolvidos incluem: exposição ocupacional (asbesto, cromo, agentes alquilantes, entre outros), história familiar positiva e neoplasia pulmonar prévia<sup>(4)</sup>.

Na suspeita clínica e radiológica de câncer pulmonar, o diagnóstico é estabelecido pelo estudo histológico ou citológico de amostras obtidas em cirurgia, biópsia guiada por tomografia computadorizada (TC) ou broncoscopia, sendo este último considerado o procedimento de eleição, devido ao seu alto rendimento, por ser menos invasivo, ter menor custo e apresentar menos possibilidades de complicações<sup>(5)</sup>.

O desenvolvimento da broncoscopia rígida teve início em 1887 com Killian, tendo sido aprimorada em 1966 por Shigeto Ikeda, que utilizou fibra óptica<sup>(6)</sup>. Dessa forma, foi possível melhor visualização da árvore brônquica, com maior tolerância pelo paciente. O acesso aos lobos superiores possibilitou melhor coleta de material e, conseqüentemente, houve melhoria no rendimento diagnóstico<sup>(7)</sup>. Se forem utilizadas técnicas combinadas, como lavado, escovado e biópsia (três a cinco fragmentos), a sensibilidade pode chegar a 88% nos casos de lesões centrais endobrônquicas<sup>(8)</sup>.

Na ausência de lesão endobrônquica tumescente visível, quando é possível apenas observar o acometimento na submucosa brônquica, o rendimento diagnóstico é reduzido para 55% e fica menor ainda quando não é visualizado qualquer tipo de lesão pela fibrobroncoscopia<sup>(9)</sup>.

Os objetivos deste estudo foram avaliar a acurácia diagnóstica da TC de tórax e da broncoscopia, assim como as medidas epidemiológicas associadas à neoplasia pulmonar.

## MÉTODOS

Estudo documental, observacional, transversal e retrospectivo. O estudo foi realizado no Hospital São José de Criciúma, em Santa Catarina, entre junho de 2009 a junho de 2011. Foram analisados os prontuários de 234 pacientes internados, que realizaram fibrobroncoscopia durante o período analisado. Os dados de cada paciente foram colocados em tabela Excel versão 2007. Destes, foram excluídos 164 pacientes, que não tinham suspeitas clínica e tomográfica de carcinoma.

Foram inclusos pacientes submetidos à intervenção por endoscopia respiratória, tendo sido realizados biópsia, escovado e

lavado. Para TC de tórax ser considerada positiva, ela deveria apresentar laudo do radiologista com descrição de possibilidade de carcinoma (por exemplo: nódulo ou massa). Para suspeita de carcinoma por broncoscopia, o médico endoscopista respiratório deveria descrever alguma alteração de mucosa significativa (lesão tumescente ou mucosa infiltrada, por exemplo). Suspeita de neoplasia com descrição tomográfica de carcinoma e/ou descrição endoscópica de suspeita de câncer consistiu, então, no critério de inclusão. Todos os 70 pacientes elegíveis fizeram TC de tórax, fibrobroncoscopia e biópsia por procedimento endobrônquico.

O objetivo principal foi a determinação de carcinoma por histopatologia por biópsia endobrônquica, avaliando-se a acurácia dos achados sugestivos de neoplasia pela broncoscopia e pela TC, quando comparados com o padrão-ouro (anatomopatológico). Foram, depois, analisados os casos com citopatologias positivas (escovado e/ou lavado), mas sem biópsias positivas (histopatologia negativa) para câncer e comparados com os achados da TC e da broncoscopia.

Foram avaliados os parâmetros: idade, gênero, hábitos tabágicos e também a carga tabágica, e se o paciente tinha ou não o diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O diagnóstico de DPOC foi de acordo com os critérios espirométricos do II Consenso Brasileiro sobre DPOC da Sociedade Brasileira de Pneumologia, com volume expiratório forçado/capacidade vital forçada (VEF<sub>1</sub>/CVF) pós-broncodilatador <70%<sup>(10)</sup>.

O material coletado durante o procedimento foi analisado pela equipe de patologia do laboratório vinculado ao hospital. Os resultados dos exames histopatológicos foram classificados em positivos ou negativos para malignidade.

Após a coleta, os dados foram analisados pelo *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 18. Para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis idade e carga tabágica entre os tipos histológicos foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk.

Para verificar a diferença das médias de idade entre os tipos histológicos, foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) de uma via, seguida do teste *post hoc* Dunnett T3. Para verificar a diferença das médias de carga tabágica entre as categorias do tipo histológico, foi utilizado o teste H de Kruskal-Wallis. O Excel foi usado para avaliar a sensibilidade, a especificidade, a acurácia e os valores preditivos positivo e negativo dos exames de TC e de fibrobroncoscopia.

Todos os pacientes que necessitaram fazer a broncoscopia foram orientados sobre o procedimento. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado e, após, foram solicitados exames laboratoriais (gasometria e provas de coagulação). Durante o procedimento, o paciente encontrava-se monitorado, com oferta de oxigênio, iniciando a sedação com midazolam e, progressivamente, propofol foi injetado para melhor anestesia.

Os exames broncoscópicos foram realizados por intermédio de um aparelho endoscópico respiratório com fibra óptica conectada ao vídeo de marca Olympus CV-150<sup>®</sup>. Para o lavado, introduziram-se 120mL de soro fisiológico, recuperando pelo menos 50% da alíquota, o escovado pela raspagem do local e a biópsia feita por intermédio de uma pinça, com retirada de fragmentos do tecido (mínimo de quatro fragmentos obtidos).

O registro dos dados obtidos dos prontuários médicos foi efetuado somente após autorização do diretor técnico do hospital concomitante à aprovação do Comitê de ética e Pesquisa, com número do protocolo 274.360.

## RESULTADOS

Neste estudo, foram analisados os prontuários de 234 pacientes que realizaram fibrobroncoscopia pelo Serviço de Pneumologia do Hospital São José de Criciúma. Foram incluídos, porém, apenas os pacientes com suspeita diagnóstica de carcinoma com TC de tórax e que foram submetidos à broncoscopia. A fibrobroncoscopia foi considerada positiva quando a suspeita visual era de carcinoma e confirmada após a biópsia pela histopatologia. A TC foi considerada positiva quando houve suspeita radiológica de câncer pela imagem e confirmada pós-biópsia pela histopatologia.

Desse modo, foram elegíveis 70 pacientes, sendo que 32 deles tiveram o diagnóstico de carcinoma confirmado. A média de idade desses 32 pacientes foi 58,9(±9,3) e 81,2 (n=26) eram do gênero masculino. Em relação aos hábitos tabágicos, a maioria 93,8% (n=30) era fumante. A média da carga tabágica foi de 32,2 (±13,67) maços/ano. Havia apenas dois pacientes com diagnóstico de carcinoma de pequena células que nunca fumaram, sendo estes um do gênero masculino e outro feminino. O diagnóstico de DPOC foi confirmado em 65,6% dos pacientes correlacionando o registro da espirometria com VEF<sub>1</sub>/CVF <70% pós-broncodilatador (Tabela 1).

Dos 32 pacientes com câncer de pulmão, verificou-se que o tipo histológico predominante foi o epidermoide (53,1%; n=17), seguido de carcinoma de pequenas células (18,8%; n=6), adenocarcinoma (12,5%; n=4), carcinoma de grandes células (3,1%; n=1) e 12,5% (n=4) de não especificados (confirmado carcinoma, porém sem definição específica do tipo histológico) (Tabela 1).

Pacientes com idade mais avançada apresentaram maior prevalência com carcinoma epidermoide quando comparados aos outros tipos histológicos (p=0,048). Houve maior relação entre tabagismo e câncer de pulmão (p=0,031). Não houve relação estatística entre o tipo histológico e gênero, tabagismo, carga tabágica e DPOC (Tabela 2).

Dos 70 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 50% (n=35) apresentaram broncoscopias positivas, ou seja, broncoscopias com alguma alteração visualmente sugestiva de câncer (exemplo: lesão tumescente ou irregularidade de mucosa). Destes, 74,3% (n=26) corresponderam a um diagnóstico positivo de câncer de pulmão por biópsia e 15,7% (n=9) a um diagnóstico negativo histopatológico. As outras 35 broncoscopias negativas, ou seja, apresentando aspecto da mucosa brônquica não sugestiva de neoplasia, demonstraram que 82,8% (n=29) foram realmente negativas pela patologia para câncer de pulmão e 17,2% (n=6) apresentaram um diagnóstico positivo histopatológico. A sensibilidade da broncoscopia foi de 81,3%, com especificidade de 76,3% e acurácia de 78,6%. O valor preditivo positivo foi de 74,3% e o preditivo negativo de 82,9%. Não foi avaliada, nesses dados citados, a citopatologia do lavado brônquico e do escovado.

**Tabela 1.** Características gerais da amostra

Variáveis	n (%) n=32
Média de idade (±DP)	58,0±9,3
Gênero	
Feminino	6 (18,8)
Masculino	26 (81,2)
Fumante	
Sim	30 (93,8)
Não	2 (6,2)
Média carga tabágica	32,2±13,6
Tipo histológico (±DP)	
Epidermoide	17 (53,1)
Adenocarcinoma	4 (12,5)
Pequenas células	6 (18,8)
Grandes células	1 (3,1)
Não especificado	4 (12,5)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	
Sim	21 (65,6)
Não	11 (34,4)

Das 70 TC realizadas, 44,3% (n=31) foram laudadas como positivas, ou seja, com forte suspeita para câncer de pulmão. Desses casos, 77,4% (n=24) foram diagnosticados como câncer de pulmão por biópsia broncoscópica e 22,6% (n=7) corresponderam a um diagnóstico negativo. Dos 39 exames tomográficos laudados como negativos, 79,5% (n=31) corresponderam, de fato, a um diagnóstico negativo histopatológico para câncer e 20,5% (n=8) revelaram um diagnóstico positivo para neoplasia após a biópsia endobrônquica. A sensibilidade da TC foi de 75,0%, especificidade de 81,6% e acurácia de 78,6%. O valor preditivo positivo foi de 77,4% e o negativo de 79,5%.

Dos 32 casos positivos para biópsia, 12 (37,5%) estavam localizados no lobo superior direito, 7 (21,8%) no lobo superior esquerdo, 6 (18,7%) no lobo inferior direito, 3 (9,3%) no lobo inferior esquerdo, 2 (6,2%) no lobo médio e 2 (6,2%) em lígula. Nesse contexto, foram documentados, por broncoscopia, 22 casos (68,7%) com lesões tumescentes, 9 (28,1%) com mucosa infiltrada e não visível em 1 (3,1%) caso. O tipo histológico com maior evidência de lesão tumescente foi o carcinoma epidermoide com 16 (50%) pacientes (Figura 1), seguido do carcinoma de pequenas células com 4 (12,5%) casos. Com o achado da mucosa infiltrada, o adenocarcinoma foi o mais prevalente (Tabela 3).

Dos 70 pacientes analisados, 7 deles tiveram resultado positivo de neoplasia pelo escovado (3 casos) e/ou lavado broncoalveolar (4 casos), porém com anatomopatológico negativo pelas biópsias. Destes, cinco pacientes apresentaram acometimento em lobo superior direito e dois pacientes em lobo superior esquerdo; cinco casos de mucosa infiltrada, dois sem lesão visível e nenhum paciente com lesão tumescente. Pela citopatologia, foram evidenciados um carcinoma epidermoide, um carcinoma de pequenas células e cinco não especificados.

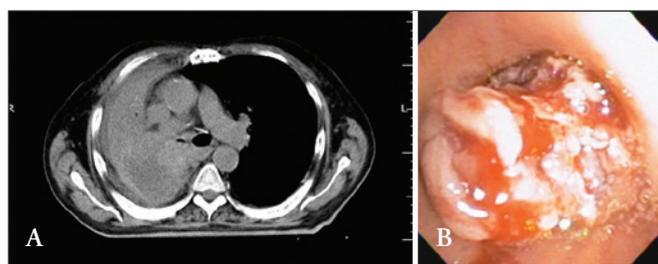
**Tabela 2.** Relação das variáveis de acordo com o tipo histológico

Variável	CEP	ADC	CPC	NE	Valor de p
Idade (anos)	64,00 (±8,75)*	53,00 (±8,44)	57,00 (±9,03)	54,75 (±3,77)*	0,048**
Gênero					
Masculino	14 (82,4)	4 (100,0)	4 (66,7)	3 (75,0)	0,716
Feminino	3 (17,6)	-	2 (33,3)	1 (25,0)	
Fumante					
Sim	17 (100,0)	4 (100,0)	4 (66,7)	4 (100,0)	0,031
Não	-	-	2 (33,3)	-	
Carga tabágica (maços/ano)	46,0 (±35,7)	40,0 (±10,8)	47,5 (±85,54)	37,5 (±29,8)	0,349
Mediana***	35,0 (29,0-52,5)	42,5 (28,7-48,7)	15,0 (0-81,2)	30,0 (15,0-67,5)	
DPOC					
Sim	13 (76,5)	2 (50,0)	2 (33,3)	3 (75,0)	0,311
Não	4 (23,5)	2 (50,0)	4 (66,7)	1 (25,0)	

O carcinoma de grandes células foi retirado dos cálculos por apresentar apenas um caso (o que comprometeria a análise estatística).

\* Diferença estatisticamente significativa ( $p=0,048$ ), após aplicação do teste de Dunnett T3; \*\* valor obtido após aplicação da Análise de Variância (ANOVA); \*\*\* mediana (percentil 25 a percentil 75).

CEP: carcinoma epidermoide; ADC: adenocarcinoma; CPC: carcinoma de pequenas células; NE: não especificado.



**Figura 1.** Tomografia computadorizada e visão endobrônquica com lesão. (A) Massa pulmonar extensa, acometendo predominantemente o lobo superior direito com invasão tumoral e atelectasia. (B) Lesão tumescente com mucosa friável e sangrante, apresentando obstrução completa do brônquio principal direito. Diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide.

Colocando na análise os resultados positivos para neoplasia por biópsia (32 casos), associados ao lavado e escovado (7 casos) e correlacionando com os achados da broncoscopia (5 com infiltrado de mucosa e 2 sem lesão visível), encontramos 79,5% de sensibilidade, 87,1% de especificidade, valor preditivo positivo de 88,6%, valor preditivo negativo de 77,1% e acurácia de 82,9%. Quando se adicionam os sete casos com a citopatologia positiva e é feita a comparação com a TC de tórax (quatro casos como massa e três casos com descrição não sugestiva de neoplasia), encontramos 71,8% de sensibilidade, 90,3% de especificidade, valor preditivo positivo de 90,3%, valor preditivo negativo de 71,8% e acurácia de 80,0%.

## DISCUSSÃO

A média de idade dos pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão foi de  $58,0 \pm 9,3$  anos, ficando próxima, porém abai-

xo, da idade de estudos nacionais e internacionais<sup>(11)</sup>. Estudo<sup>(12)</sup> realizado em 2010 obteve a média etária global de  $66,24 \pm 10,0$  anos e Rabahi et al.<sup>(13)</sup> chegaram a uma média de 65 anos. Provavelmente, a média de idade encontrada foi mais baixa em nosso estudo pelo fato de os pacientes apresentarem carga tabágica alta, serem expostos a poeiras ricas em sílica na região de Criciúma (mineração e cerâmicas) e por fazermos broncoscopia rotineiramente em lesões consolidativas evidenciadas por TC de tórax.

O gênero masculino foi o mais acometido pela neoplasia, com 81,2% ( $n=26$ ). De acordo com a literatura, o gênero masculino é o mais afetado pela doença, porém essa diferença vem diminuindo nesses últimos anos<sup>(14,15)</sup>. Em estudo nacional transversal de prevalência, foi encontrada a relação homem:mulher de 1,46:1,00. Essa relação, em meados do século passado, era de dez homens para cada mulher<sup>(13)</sup>. No entanto, em análise feita em 2010<sup>(12)</sup>, a prevalência com a relação homem:mulher foi de 4,66:1,00 – similar a do nosso estudo, que foi de 4,33:1,00.

O tabagismo é o maior fator de risco para o câncer de pulmão, porém sabe-se que a origem da enfermidade é multifatorial<sup>(16)</sup>. O presente estudo encontrou relação estatisticamente significativa entre os hábitos tabágicos e a presença de neoplasia pulmonar ( $p=0,031$ ). Apesar de não termos demonstrado relação estatisticamente significativa entre a presença de DPOC e câncer de pulmão, um estudo<sup>(16)</sup> descreveu que pacientes com enfisema pulmonar têm seis vezes mais probabilidade de apresentarem câncer do pulmão do que os fumantes sem enfisema.

Entre os tipos histológicos, verificou-se o predomínio do carcinoma epidermoide, seguido pelo carcinoma de pequenas células, adenocarcinoma e grandes células. Esses dois primeiros, por serem mais centrais, são mais propensos a resultarem diagnósticos por intermédio de biópsia endobrônquica, lavado e escovado. Alguns trabalhos nacionais têm demonstrado maior prevalência do carcinoma escamoso, ficando em segundo lugar

**Tabela 3.** Descrição dos achados da broncoscopia e associação com o tipo histológico encontrado

Descrição da broncoscopia/ tipo histológico após biópsia	Epidermoide	Pequenas células	Adenocarcinoma	Grandes células	Não específica	Total
Tumescente	16 (50%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	0 (0)	1 (3,1%)	22
Mucosa infiltrada	1 (3,1%)	2 (6,2%)	3 (9,3%)	1 (3,1%)	2 (6,2%)	9
Não visível	0	0	0	0	1 (3,1%)	1
Total	17	6	4	1	4	32

o adenocarcinoma e somente em terceiro lugar o carcinoma de pequenas células. Pesquisa<sup>(7)</sup> de endoscopia respiratória encontrou como tipos histológicos mais frequentes os seguintes tumores: carcinoma de células escamosas (59,5%), adenocarcinoma (15,7%) e pequenas células (10,1%). Estudo<sup>(17)</sup> sobre rendimento da fibrobroncoscopia no diagnóstico de neoplasia pulmonar observou a prevalência de carcinoma de células escamosas (38%), adenocarcinoma (31%) e pequenas células (13%). Sabe-se, no entanto, que o adenocarcinoma vem aumentando sua prevalência entre os carcinomas brônquicos, que esse tipo histológico não está relacionado ao tabagismo, e que apresenta localização mais periférica e com menor benefício da broncoscopia<sup>(18,19)</sup>.

Não foram avaliadas biópsias transtorácicas guiadas por TC de tórax, biópsia transbrônquica ou biópsia por meio de cirurgia no presente estudo, o que pode ser um fator comparativo limitante. Os resultados suspeitos pela clínica e pela TC de tórax, mas que não confirmaram carcinoma, tiveram as mais diversas causas de diagnóstico (como *criptococcus neoformans* simulando neoplasia) ou somente mucosa com inflamação tecidual. Lesões periféricas e nódulos pulmonares tiveram rendimento diagnóstico diminuído, como o esperado, comparando com acometimento central e massa pulmonar.

A broncoscopia é uma técnica indispensável para avaliação e diagnóstico de neoplasia pulmonar<sup>(20,21)</sup>. No presente estudo, o exame de fibrobroncoscopia apresentou acurácia de 82,9% quando associado a biópsia, escovado e lavado broncoalveolar. Esses dados são muito similares aos de um trabalho realizado no Serviço de Pneumologia do Hospital Distrital da Figueira da Foz, em Coimbra, Portugal, com acurácia de 82,8%<sup>(12)</sup>.

A TC tem um importante papel numa avaliação pré-diagnóstica dessa neoplasia sendo corroborada por estudos já existentes<sup>(21-23)</sup> e auxiliando a identificar o local anatômico da lesão. Desse modo, o estudo imagético auxilia na programação broncoscópica, aumentando também o rendimento do procedimento. Neste estudo, a TC apresentou sensibilidade de 75%, especificidade de 81,6% e acurácia de 78,6%. A acurácia da TC de tórax, num estudo português, demonstrou 72,8% de precisão<sup>(20)</sup>. Muitos dos casos avaliados apresentavam lesões consolidativas extensas, como massa com invasão tumoral de estruturas vizinhas, como representado na figura 1. Pesquisas prévias demonstraram que, quando o câncer de pulmão é detectado por métodos de imagem, ele já completou, em média, três quartos de sua história natural<sup>(13,23)</sup>.

Atualmente, novas técnicas associadas à broncoscopia tradicional têm surgido com a finalidade de aumentar o diagnóstico de neoplasia de pulmão, como a ultrassonografia endoluminal

e técnicas de fluorescência<sup>(18,20,24)</sup>, auxiliando em estadiamento e diagnósticos precoces. A literatura mostra que mais de 70% dos casos de câncer são visíveis pela broncoscopia e que o rendimento aumenta se associarmos o lavado, o escovado e a biópsia brônquica<sup>(18,25)</sup>, o que corrobora a acurácia da fibrobroncoscopia, de 78,6% por somente biópsia e de 82,9% quando associada a biópsia, escovado e lavado broncoalveolar.

Resultados concordantes ou discordantes da literatura podem ser devidos a vários fatores, como o tempo despendido para cada broncoscopia, sedação adequada do paciente, manutenção de boa oxigenação durante o exame, presença de tosse, obtenção correta do espécime (lavado broncoalveolar, escovado e número de biópsias) e análise laboratorial precisa (laboratório de análises clínicas e patologia)<sup>(26,27)</sup>.

A localização dos tumores foi mais verificada nos lobos superiores (n=19, 59,3%), sendo 12 no lobo superior direito e 7 do lobo superior esquerdo. Em estudo nacional também foi encontrada a predominância nos lobos superiores, com 48% nessa topografia<sup>(28)</sup>.

Dos casos confirmados por carcinoma epidermoide, 16 (50%) deles apresentaram como achado endoscópico massa tumoral e 1 (3,1%) infiltração de mucosa. Estudo encontrou também maior prevalência de lesões tumescentes por carcinoma epidermoide (74%)<sup>(13)</sup>. Nesse trabalho de 2012, na avaliação do adenocarcinoma, o achado da broncoscopia mais frequente foi o de massa tumoral (n=20; 49%), ao contrário de nossos achados, que apresentaram um predomínio de infiltração de mucosa (n=3; 9,3%) nesse tipo de carcinoma.

## CONCLUSÃO

A população predominante foi de meia-idade, do gênero masculino, sendo a maioria tabagista com carga tabágica média de aproximadamente 30 maços/ano. A tomografia computadorizada e a broncoscopia são de extrema importância no auxílio ao diagnóstico do câncer de pulmão, tendo o exame de imagem uma importância ímpar para a avaliação pré-intervenção endoscópica. Dentre as neoplasias, o carcinoma epidermoide foi o mais prevalente tipo histológico, com acometimento maior em lobos superiores. A lesão endobrônquica mais encontrada foi lesão tumescente e esta apresentou maior prevalência no carcinoma epidermoide. O rendimento broncoscópico aumenta quando acompanhado das técnicas de biópsia, escovado e lavado.

A avaliação desses dois métodos, o imagético e o endoscópico associados, constitui uma análise menos invasiva, com bons

rendimentos diagnósticos, no paciente com suspeita de neoplasia pulmonar, principalmente de acometimento central.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012: incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2011. [citado 2013 Jan 21]. Disponível em: [http://portal.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer-2012/estimativas\\_incidencia\\_cancer\\_2012.pdf](http://portal.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer-2012/estimativas_incidencia_cancer_2012.pdf)
2. Fundação Nacional de Saúde. Departamento de informática do SUS (DATASUS). Brasília; 2009. [Citado 2009 Dez 21]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>
3. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AG, et al. Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-7.
4. Chestnutt MS, Predergast TJ. Lung. In: Turney LM, McPhee SJ, Ppatakis MA, editors. *Current medical diagnosis & treatment*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 269-362.
5. Soler VT, Isamitt OD, Carrasco AO. Rendimiento de la biopsia, cepillado y lavado bronquial por fibrobroncoscopia em el diagnóstico de câncer pulmonar com lesiones visibles endoscópicamente. *Rev Méd Chile*. 2004;132(10):1198-203.
6. Rebeis EB, Pinto AP, Abdalla LG, Dias CT, Rensi L, Aloisi LM, et al. Importância da broncofibroscopia no diagnóstico de pneumopatias: experiências no ambulatório de cirurgia torácica no município de Piracicaba. *Perspectivas Médicas*. 2007; 18(1):22-32.
7. Lorenzoni PJ, Donatti MI, Muller PT, Dobashi PN. Endoscopia respiratória em 89 pacientes com neoplasia pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2001;27(2):1-7.
8. Piaton E, Djamal D, Duvert B, Perrichon M, Saugier B. Sequential use of bronchial aspirates, biopsies and washings in the preoperative management of lung cancers. *CytoJournal*. 2007;4(4):11.
9. Dasgupta A, Jain P, Minai AO, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, et al. Utility of transbronchial needle aspiration in the diagnosis on endobronchial lesion. *Chest*. 1999;115(5):1237-41.
10. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC. *J Bras Pneumol*. 2004;30(Suppl.5):S1-S41.
11. Provencio M, Camps C, Alberola V, Massutti B, Viñolas N, Isla D, et al. Lung cancer and treatment in elderly patients: the Achilles Study. *Lung Cancer*. 2009;66(1):103-6.
12. Oliveira C, Saraiva A. Estudo comparativo do diagnóstico de câncer pulmonar entre tomografia computadorizada e broncoscopia. *Radiol Bras*. 2010;43(4):229-35.
13. Rabahi MF, Ferreira AA, Reciputti BP, Matos TO, Pinto AS. Achados de fibrobroncoscopia em pacientes com diagnóstico de neoplasia pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2012;38(4):445-51.
14. Trocoli FN, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJ. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):595-600.
15. Westphal FL, Lima LC, Andrade EO, Lima Netto JC, Silva AS, Carvalho BC. Características de pacientes com câncer de pulmão na cidade de Manaus. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):157-63.
16. Zamboni M. Epidemiologia do câncer do pulmão. *J Bras Pneumol*. 2002;28(1):41-7.
17. Duarte RL, Szklo A, Paschoal ME. Rendimento diagnóstico da broncofibroscopia no diagnóstico do câncer de pulmão. Análise de 84 exames. *Pulmão RJ*. 2003;12(1):17-22.
18. Stinchcombe TE, Socinski MA. Current treatments for advanced stage non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(2): 233-41.
19. Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology*. 2009;54(1):12-27.
20. Simon M, Simon I. [Update in bronchoscopic techniques]. *Pneumologia*. 2010;59(1):53-6. Romanian.
21. Brandão DS, Haddad R, Marsico GA, Boasquevisque CH. Aspectos clínico-patológicos do carcinoma bronquioloalveolar e sobrevida em pacientes no estágio clínico I. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):167-74.
22. Hansell DM, Boiselle PM, Goldin J, Kauczor HU, Lynch DA, Mao JR, et al. Thoracic imaging. *Respirology*. 2010;15(3):393-400. French.
23. Jiang F, Todd NW, Qiu Q, Liy Z, Katz RL, Stass SA. Combined genetic analysis of sputum and computed tomography for noninvasive diagnosis of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009; 66(1):58-63.
24. Scagliotti G. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon*. 2001;17:86-119
25. Herth FJ, Eberhardt R. Flexible bronchoscopy and its role in the staging of non-small cell lung cancer. *Clin Chest Med*. 2010;31(1):87-100.
26. Figueiredo VR, Jacomelli M, Rodrigues AJ, Canzian M, Cardoso PF, Jatene FB. Estado atual e aplicabilidade clínica da punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):226-37.
27. Pedreira Junior WL, Jacomelli N. *Broncoscopia. Diagnóstica e terapêutica*. São Paulo. Atheneu; 2005.
28. Oliveira H, Xavier R, Tonietto V. *Endoscopia Respiratória*. Rio de Janeiro: Revinter; 2002.

# Weaning from mechanical ventilation: approach for the internist

## *Desmame da ventilação mecânica: abordagem para o clínico*

Fernando Sabia Tallo<sup>1</sup>, Vendrame Leticia Sandre<sup>1</sup>, Renato Delascio Lopes<sup>1,2</sup>, Simone Vieira Campos Abib Simone<sup>1</sup>, Antonio Carlos Lopes<sup>1</sup>

Received from the Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, School of Medicine, São Paulo, SP, Brazil.

### ABSTRACT

Weaning from mechanical ventilation is a challenge. Its prolongation is related to increased mortality. Studies have demonstrated that traditional objective criteria used are not able to shorten this time for discontinuation of mechanical ventilation. The aim of this study is to review the strategies that have been proposed and that can be used by the internist to shorten the weaning process. The judicious and systematized clinical judgment in the weaning process seems to be critical to decrease the time of weaning from mechanical ventilation. A cause of failure in weaning process should be systematically reviewed by the internist (airway and respiratory tract dysfunction, cardiac, neurological, endocrine and metabolic dysfunction). A protocol for weaning and sedation also seems crucial to shorten weaning. For the weaning process, bedside clinical follow-up by a multidisciplinary team is essential, taking various aspects into account, not only traditional objective criteria. With this approach strategy it is possible to reduce the duration of mechanical ventilation.

**Keywords:** Weaning; Respiration, artificial

### RESUMO

O desmame da ventilação mecânica é um desafio. O seu prolongamento está relacionado ao aumento da mortalidade. Estudos têm demonstrado que os critérios objetivos tradicionais utilizados não são capazes de reduzir este tempo para interrupção da ventilação mecânica. O objetivo deste estudo é analisar as estratégias que têm sido propostas e que podem ser usadas pelo clínico para encurtar o processo de desmame. O julgamento clínico criterioso e sistematizado no processo de desmame parece ser fundamental para diminuir o tempo de desmame da ventila-

ção mecânica. A causa da falha no processo de desmame deve ser sistematicamente revista pelo clínico (disfunções do trato respiratório, da via aérea, cardiológicas, neurológicas, endócrinas e disfunções metabólicas). Um protocolo para o desmame e sedação também parece crucial para reduzir o desmame. Para o processo de desmame, um acompanhamento clínico a beira do leito por uma equipe multidisciplinar é essencial, levando em consideração vários aspectos, não apenas critérios objetivos tradicionais. Com esta estratégia de abordagem é possível reduzir a duração da ventilação mecânica.

**Descritores:** Desmame; Respiração artificial

### INTRODUCTION

Invasive mechanical ventilation is still associated with risks and complications that extend its duration<sup>(1)</sup> and this increase is associated with increased mortality<sup>(2)</sup>. Therefore, weaning from ventilator safely and as early as possible is paramount.

Weaning is a process that starts with orotracheal intubation and ends with hospital discharge<sup>(3)</sup> (Figure 1) or can be still considered a process of transition from mechanical to spontaneous ventilation in patients who remain on mechanical ventilation for more than 24 hours<sup>(4)</sup>.

The staff, when noting improvement in respiratory muscle function, and possible patient capacity to resume spontaneous ventilation, submits the patient to a “spontaneous breath trial” and, if the patient does not present any criteria of test intolerance, and does not have any other contraindication, mechanical ventilation is interrupted<sup>(5-7)</sup>.

A few fail weaning process after tolerating spontaneous breathing test, and may require a more gradual process, and an approach that is aimed at identifying the causes of intolerance.

A recent classification was proposed for weaning<sup>(3)</sup>:

- a) easy weaning: patient tolerates the first spontaneous breathing trial (SBT) and is successfully extubated (70% of patients);
- b) difficult weaning: The patient does not tolerate the first (SBT) and requires three tests, or up to 7 days from the first (SBT) for successful extubation;
- c) prolonged weaning - The patient fails more than three (SBT), or takes more than 7 days, from the first (SBT) to extubation.

Patients in items “b” and “c” have higher mortality rate (25%) than other ICU patients (5%)

1. Department of Internal Medicine, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

2. Duke Clinical Research Institute, Duke University, USA.

Data de submissão: 04/02/2014 – Data de aceite: 21/02/2014

#### Endereço para correspondência:

Fernando Sabia Tallo

Rua Niteroi, 151, apto. 52

CEP: 09510-210 – São Caetano do Sul, SP, Brasil

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

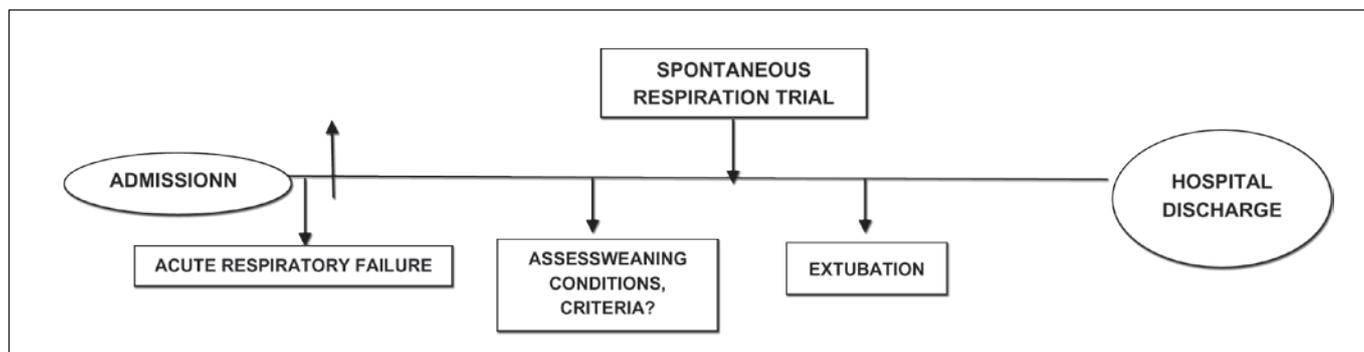


Figure 1. Weaning process

### Eligible criteria for spontaneous breathing test

Patient's ability to breathe spontaneously is often underestimated. Over 50% of patients with spontaneous extubation do not return to mechanical ventilation. There are more than 50 objective physiological criteria to test the eligibility of successful weaning. Only 5 of these criteria were associated with significant changes in the probabilities of weaning success or failure, yet with low predictive value: tidal volume, minute volume, maximal inspiratory pressure, respiratory rate, and respiratory rate/tidal volume ratio (RR/TV, breaths per minute/tidal volume in liters <105). The ratio (RR/TV) measured for 1-3 minutes was more accurate, although associated with only moderate changes in the probability of weaning success or failure<sup>(8)</sup>.

The subjective clinical judgment appears to have no good predictive value for possible eligibility for spontaneous breathing, with objective criteria being associated. However, approximately 30% of patients do not meet objective criteria, and yet could be successfully extubated. A randomized clinical trial<sup>(9)</sup> used liberal oxygenation criteria as eligibility criteria for spontaneous breathing trial (Sat > 88%, PEEP ≤8, FiO<sub>2</sub> ≤0.5) with a good success rate using no traditional criteria. Based on these concepts some consensus on mechanical ventilation weaning no longer recommend the use of criteria to help decide on (SBT). The most considered parameters would be hemodynamic stability, oxygenation criteria, evidence of clinical improvement, presence of spontaneous respiratory efforts. However, the eligible physiological criteria may still be useful in patients in whom the risks of weaning failure are extremely high.

There are more than 50 physiological criteria goals to test the eligibility of successful weaning. Only 5 of these criteria were associated with significant changes in the probabilities of weaning success or failure, yet with low predictive value: tidal volume, minute volume, maximal inspiratory pressure, respiratory rate, and respiratory rate/tidal volume ratio (RR/TV).

(RR/TV) ratio, measured for 1-3 minutes, was more accurate, though associated with only moderate changes in the probability of weaning success or failure.

The spontaneous breathing trial (SBT) is defined by patient disconnection from the ventilator and by respiration with or without continuous positive airway pressure (CPAP) <5cmH<sub>2</sub>O,

pressure support <7mmHg, T-Tube. Randomized clinical trials comparing the three forms of the test were equivalent in their goals of weaning from mechanical ventilation<sup>(10)</sup>. The optimal duration of spontaneous breathing was studied in two clinical trials and suggested equivalence between 30 and 120 minutes for "T-tube" or "PS"<sup>(11)</sup>.

One problem is related to the way the test is performed, for example, if performed on pressure support, continuous positive airway pressure (CPAP) or T-tube, values are different; moreover, there was a difference in the reproducibility of the test with different examiners, which also jeopardizes its goals.

Featuring some criteria of intolerance, such as tachycardia or bradycardia (increase or decrease of 20% of the baseline rate), tachypnea (more than 35 breaths per minute), hypoxemia (SpO<sub>2</sub> <90%), hypertension (systolic blood pressure >180mmHg) or hypotension (systolic blood pressure <90mmHg), and/or subjective criteria that can change the RR, such as anxiety and agitation. If the patient fails SBT or breathing index, the patient needs to return to MV, and what can be done to correct the problem should be discussed. The relevant clinical question is whether there is any physiological criteria that really makes the decision to perform weaning easier. In a randomized clinical trial with 304 patients who were organized with different daily criteria (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PEEP, hemodynamic stability, efficient cough, level of consciousness, RR/TV), the ones who had good values in this assessment were submitted to (SBT) for 2 hours, and if they tolerated, they were extubated. The use of RR/TV ratio >105 as a criterion for continuing weaning in one group slowed the process in relation to the other groups, demonstrating no advantage<sup>(12)</sup>. In another study using phrenic nerve stimulation, the researcher concluded that there was no injury to the respiratory muscles associated with failure to wean in T-tube if the patient was rapidly returned to the respirator for signs of intolerance<sup>(13)</sup>.

A randomized clinical trial used, as eligibility criteria for spontaneous breathing trial, liberal oxygenation criteria (Sat >88%, PEEP ≤8, FiO<sub>2</sub> ≤0.5) with good success rate using no traditional criterion<sup>(14)</sup>. With these concepts, some consensus on mechanical ventilation weaning no longer recommend the use of criteria to help decide on the (SBT)<sup>(3,15)</sup>. The most considered parameters would be hemodynamic stability,

oxygenation criteria, evidence of clinical improvement, presence of spontaneous respiratory efforts. However, the eligible physiological criteria may still be useful in patients in whom the risks of weaning failure are extremely high.

### Spontaneous breath tests

Undertaking direct extubation after establishing eligibility criteria for weaning progresses with 40% of patients reintubation<sup>(16)</sup>. Thus a prior spontaneous breathing trial is indicated involving pressure support (PS) (<7 mmHg), CPAP or T-tube.

Randomized clinical trials comparing the three forms of the test were equivalent in their goals of weaning from mechanical ventilation<sup>(5,17-19)</sup>.

The optimal duration of spontaneous breathing trial was studied in two clinical trials and it is suggested to be equally effective in 30 or 120 minutes using T-Tube or "PS"<sup>(6,20)</sup>.

This time may depend on the underlying disease. In a study involving patients with COPD and time exceeding 15 days on mechanical ventilation, the patients had a median time of test failure of 120 minutes<sup>(21)</sup>.

### Causes of weaning failure

Several reasons have been assigned to failures in the process of weaning: imbalances between the load imposed on the inspiratory muscles (diaphragm) and its capacity (endurance), the circuit itself, the endotracheal tube, heat and humidification devices, and respirator valves themselves; intrinsic factors, such as airway and pulmonary tract dysfunctions, neurological dysfunction, cardiac dysfunction, diaphragmatic dysfunction, and endocrine dysfunction<sup>(22,23)</sup>.

### Respiratory system dysfunction

Increased airway resistance and, or decreased respiratory system compliance, as well as losses in gas exchange increase the work of breathing and hinder the weaning process. The clinician should search for factors that contribute to the worsening of respiratory mechanics and propose, if possible, reversal of the underlying clinical cause (Table 1).

**Table 1.** Factors affecting respiratory mechanics

Increased strength of airway	Decreased compliance
Endotracheal tube (diameter, retained secretions)	Chest wall (edema, increased abdominal pressure, ascites, pleural effusion, obesity)
Central airway (plug, foreign body, tracheomalacia, tracheal stenosis, tracheostomy malposition)	Lung (auto-PEEP, swelling, pus, alveolar collapse, pneumonia, interstitial lung disease and fibrosis)
Small airways (acute respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, asthma)	

Losses in gas exchange may limit weaning progression in many patients. Many patients are unable to increase the minute volume in response to increases in carbon dioxide partial pressure. Some patients benefit from acts that restrict the dead space in mechanical ventilation (exchange filters, for example) when possible.

It is known that an important component of the imbalance between the load/respiratory muscle capacity is the geometric change of the diaphragm, for example, by lung hyperinflation, phrenic nerve injury after cardiac surgery. This change decreases the efficiency of contraction and increases breathing work. Other causes for this imbalance are neuromyopathy of critically ill<sup>(24,25)</sup>, ventilator-induced diaphragmatic dysfunction, endocrine dysfunction and malnutrition<sup>(26,27)</sup>.

### Brain dysfunction

Delirium may incur in four-fold risk of extubation failure. Other psychological disorders such as anxiety and depression may also influence in weaning success<sup>(28,29)</sup>.

### Cardiac dysfunction

Cardiac dysfunction may also be related to weaning failure in patients with heart failure and coronary artery disease<sup>(28)</sup>. Spontaneous breathing may be associated with increased preload and afterload of the left ventricle with risk of pulmonary edema; in addition, the increased respiratory effort in spontaneous breathing is related to increased discharge of catecholamines, and may cause myocardial ischemia. These patients may not be able to increase cardiac output during spontaneous breathing and may have decreased central venous oxygen saturation<sup>(30-32)</sup>.

Levels of brain natriuretic peptide (BNP) in a study >275 pg/dL were a predictor for increased weaning time<sup>(33)</sup>; positive water balance has also been associated with weaning failure by some authors.

### Endocrine dysfunction

There are few studies that relate endocrine dysfunction and progression of weaning. And a study where they analyzed 93 patients with difficult weaning found diagnostic criteria for adrenal insufficiency<sup>(34)</sup>. Supplemental corticosteroids in these patients reduced the time of weaning relative to placebo (3.4±2.3 days *versus* 6.5±4.7 days, respectively, with p<0.05). The pathophysiological mechanism has not been clarified. A retrospective study showed that hypothyroidism<sup>(35)</sup> could delay the time to weaning of patients. Mechanisms would be: decreased respiratory drive and influence in muscle dysfunction.

### Weaning progression

If there is failure in the spontaneous breathing trial and the cause is identified as muscle fatigue, then the patient should receive mechanical ventilation for 24 hours<sup>(36)</sup> before another attempt; in case the cause of failure is not identified as muscle fatigue, and the cause can be corrected, other attempts are accepted.

The team must decide whether to opt for a daily trial of (SBT), or a gradual weaning process. Whether this process rebuilds the muscles or simply offers more time to recovery is not known. Two randomized clinical trials compared the progressive weaning techniques in patients with eligible criteria but who failed 2-hour(SBT). The use of T-tube was superior in one study and both showed that the use of individual SIMV delayed the time of weaning<sup>(37,38)</sup>.

Several studies have been conducted using non-invasive ventilation (NIV) as an alternative to difficult or prolonged weaning. A randomized clinical trial involved patients with failures in (SBT), most with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This study was terminated before being finished as it found a significant difference of decreasing time of weaning, days of ICU stay, duration of mechanical ventilation, mortality, incidence of nosocomial pneumonia and septic shock in patients undergoing noninvasive ventilation for weaning progression<sup>(39)</sup>. Therefore, it is likely that it may be a valid alternative of weaning for subgroups of patients.

A recent alternative is the possibility of automated weaning. A randomized multicenter study<sup>(40)</sup> compared 144 patients on conventional versus automated weaning. The ventilator monitors physiological parameters and progressively decreases the pressure support of the device keeping the patient theoretically "comfortable". In the study, when minimal levels of PS have been achieved, the patient was taken to a standardized test of spontaneous breathing. The automated weaning demonstrated a shorter weaning time and ICU stay without major adverse effects such as reintubation. A later study did not confirm this superiority<sup>(41)</sup>.

## Weaning protocols

The process of weaning from mechanical ventilation follows with great difficulty for the multidisciplinary team in the ICU. In a recent systematic review to analyze the effect of standardized protocols for weaning in the ICU, it is concluded that, although there is great heterogeneity among the studies, there was evidence of decreased duration of mechanical ventilation, weaning, and ICU stay using standardized protocols<sup>(42-45)</sup>.

However, it is believed that the protocols should be specific for different ICUs (neurosurgical, pediatric, etc.). Some studies using protocols that probably did not take into account the particularities of the studied population showed no advantages in the use of weaning protocols<sup>(46,47)</sup>.

Several randomized and observational studies have demonstrated that the minimization of the use of sedation is associated with decreased weaning time. The use of sedation scales and of scheduled daily interruption seems to reduce the time of weaning from mechanical ventilation. An observational study suggested that the use of intermittent rather than continuous sedation decreases the time of weaning<sup>(48)</sup>.

Recently, a randomized clinical trial<sup>(49)</sup> compared the consecrated technique of the daily awakening with no sedation (using only intermittent morphine in the intervention group). The group of patients without sedation had a greater number

of days free of mechanical ventilation at 28 days (13.8±9.6 *versus* 11±10, p=0.01) compared to the group of daily awakening. There was no difference between accidental extubation, need for reintubation, nosocomial pneumonia, hospital or ICU mortality between the groups.

Despite the very high ratio of nurses/patients in the study (1/1), and inaccuracies in the description of the level of awareness among patients, and high rates of exclusion of 288 patients, it is possible that, for selected patients, it is an alternative. Further studies are being conducted to answer this question.

## Extubation

After successful completion of (SBT), extubation follows. Between 25-40 % of patients have a respiratory distress after extubation, and extubation failure (reintubation within 24 to 72) occurs in 5-20% of cases<sup>(50,51)</sup>.

The need for reintubation increases the length of ICU stay, need for tracheostomy and mortality of patients; on the other hand, slowing the process is also associated with increased mortality<sup>(52,53)</sup>.

There are not effective and reliable methods to serve as predictors of extubation failure.

A frequent extubation failure is related to the patient's inability to effectively protect the airway and manipulate secretions.

Some maneuvers may be attempted with the deflation of the cuff (leak test) previous to extubation to try to predict post-extubation stridor, but there is a significant number of false positives. A randomized trial found reduced risk of reintubation using methylprednisone for 24 hours before extubation<sup>(54)</sup>. The III Brazilian Consensus on Mechanical Ventilation does not recommend the use of prophylactic steroids to prevent post-extubation stridor in adults.

The ability to cough (peak cough flow >60L/min) and the amount of airway secretion (need for suction <2h) and level of consciousness (ability to respond to 4 simple commands) were highly predictive parameters for successful extubation in a study<sup>(55)</sup>.

The use of noninvasive ventilation after extubation was studied in two randomized clinical trials and seems to be useful in subgroups of patients at high risk of extubation failure. (inefficient cough, heart failure, APACHE II >12, more than one comorbidity, patients >65 years old, failed SBT)<sup>(56,57)</sup>.

## Weaning in patients with prolonged mechanical ventilation (PMV)

Approximately 10-30% of patients require mechanical ventilation for more than three weeks. The change in medical care (eg transfer of critically ill to ICU) makes about 50% not to progress to weaning that would have a high probability of success<sup>(58-60)</sup>.

For some of these patients, the imbalance between imposed respiratory load and neuromuscular capacity forms the substrate for dependence on the respirator and remains the major challenge related to weaning from mechanical ventilation<sup>(61)</sup>.

The computerized system of weaning has been studied by several randomized clinical trials with conflicting results. The reduction in the mean duration of mechanical ventilation was found in one study, 5 days to 3 days<sup>(62)</sup>, and another found decreased time duration of weaning (29 versus 45h) compared to non-automated methods<sup>(63)</sup> but this outcome was not present in the other two<sup>(64,65)</sup>. The main reason for the divergence of results is attributed to the difference among the population of patients studied and among the protocols. There is insufficient evidence to recommend the method in comparison with the non-automated one.

There are a number of studies to be currently conducted, with a good level of evidence, and many aspects of the weaning process. Patients would be ready for weaning before the clinical perception of the specialist. The conduct of the process can be guided by a more liberal strategy of oxygenation without the need, and real usefulness, of predictors for weaning. The attempt of spontaneous breathing should be performed for at least 30 minutes in T-tube, CPAP or minimal pressure support. The team must systematically take into account all possible causes of unsuccessful weaning. The process conducted by noninvasive ventilation and “automatically”<sup>(66,67)</sup> seem to be a promising strategy, as well as assessments with use of echocardiography and BNP (brain natriuretic peptide)<sup>(68)</sup>. Identification of patients at high risk of extubation failure should be performed by the team. Integrity of cough capacity, amount of secretion, level of consciousness and leak cuff test of the endotracheal tube seem to be implicated. In these patients the use of noninvasive ventilation seems a good alternative in the weaning process.

## REFERENCES

- Pierson DJ. Patient-ventilator interaction. *Respir Care*. 2011; 56(2):214-228.
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *J Am Med Assoc* 2002;287(3):345-355.
- Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1033-1056.
- Goldwasser R, Farias A, Freitas EE, Sady F, Amado V, Okamoto NV. Desmame e interrupção da ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(3):384-92.
- Esteban A, Alía I, Gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdú I, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156(2PT1):459-65.
- Esteban A, Alía I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdú I, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(2):512-8.
- Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(6):1855-62.
- Mion LC, Minnick AF, Leipzig R, Catrambone CD, Johnson ME. Patient-initiated device removal in intensive care units: a national prevalence study. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2714-20.
- Ely EW, Baker AM, Evans GW, Haponik EF. The prognostic significance of passing a daily screen of weaning parameters. *Intensive Care Med*. 1999;25(6):581-7.
- El-Khatib MF, Zeineldine SM, Jamaledine GW. Effect of pressure support ventilation and positive end expiratory pressure on the rapid shallow breathing index in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(3):505-10.
- Tobin MJ, Jubran A. Variable performance of weaning-predictor tests: role of Bayes' theorem and spectrum and test-referral bias. *Intensive Care Med*. 2006;32(12):2002-12.
- Tanios MA, Nevins ML, Hendra KP, Cardinal P, Allan JE, Naumova EN, et al. A randomized, controlled trial of the role of weaning predictors in clinical decision making. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2530-5.
- Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, Parthasarathy S, Warshawsky P, Choi YS, et al. Is weaning failure caused by low frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):120-7.
- Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (awakening and breathing controlled trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9607):126-34.
- MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, Hess D, Hubmayer RD, Scheinh DJ; American College of Chest Physicians; American Association for Respiratory Care; American College of Critical Care Medicine. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001; 120(6 Suppl):375S-395S.
- Zeggwagh AA, Abouqal R, Madani N, Zekraoui A, Kerkeb O. Weaning from mechanical ventilation: a model for extubation. *Intensive Care Med*. 1999;25(10):1077-83.
- Farias JA, Retta A, Alía I, Olazarri E, Esteban A, Golubicki A. A comparison of two methods to perform a breathing trial before extubation in pediatric intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1649-54.
- Jones DP, Byrne P, Morgan C, Fraser I, Hyland R. Positive end-expiratory pressure vs. T-piece. Extubation after mechanical ventilation. *Chest*. 1991;100(6):1655-9.
- Haberthur C, Mols G, Elsasser S, Bingisser R, Stocker R, Guttman J. Extubation after breathing trials with automatic tube compensation, T-tube, or pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(8):973-9.
- Perren A, Domenighetti G, Mauri S, Genini F, Vizzardi N. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med*. 2002; 28(8):1058-63.
- Vitacca M, Vianello A, Colombo D, Clini E, Porta R, Bianchi L, et al. Comparison of two methods for weaning patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation for more than 15 days. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8):225-30.
- Vassilakopoulos T, Routsis C, Sotiropoulou C, Bitsakou C, Stanopoulos I, Roussos C, et al. The combination of the load/force balance and the frequency/tidal volume can predict weaning outcome. *Intensive Care Med*. 2006;32(5):684-91.

23. Girault C, Breton L, Richard JC, Tamion F, Vandelet P, Aboab J, et al. Mechanical effects of airway humidification devices in difficult to wean patients. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1306-11.
24. Jubran A, Grant BJ, Laghi F, Parthasarathy S, Tobin MJ. Weaning prediction: esophageal pressure monitoring complements readiness testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(11):1252-9.
25. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med.* 2004;30(6):1117-21.
26. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):336-41.
27. Datta D, Scalise P. Hypothyroidism and failure to wean in patients receiving prolonged mechanical ventilation at a regional weaning center. *Chest.* 2004;126(4):1307-12.
28. Salam A, Tilluckdharry L, Moateng-Adjepong Y, Manthous CA. Neurologic status cough secretions and extubation outcomes. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1334-9.
29. Rothenhausler HB, Enhentraut S, von Degenfeld G, Weis M, Tichy M, Kilger E, Stoll C, Schelling G, Kapfhammer HP. Treatment of depression with methylphenidate in patients difficult to wean from mechanical ventilation in the intensive care unit. *J Clin Psychiatric.* 2000;61(10):750-5.
30. Chatila W, Ani S, Guaglianone D, Jacob B, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Cardiac ischemia during weaning from mechanical ventilation. *Chest* 1996;109(6):1577-83.
31. Frazier SK, Brom H, Widener J, Pender L, Stone KS, Moser DK. Prevalence of myocardial ischemia during mechanical ventilation and weaning and its effects on weaning success. *Heart Lung.* 2006;35(6):363-73.
32. Hurford WE, Lynch KE, Strauss HW, Lowenstein E, Zapol WM. Myocardial perfusion as assessed by thallium-201 scintigraphy during the discontinuation of mechanical ventilation in ventilator-dependent patients. *Anesthesiology.* 1991;74(6):1007-16.
33. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, Giotto G, Abrouk F, Steg G, et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 1988;69(2):171-9.
34. Huang CG, Lin HC. Association between adrenal insufficiency and ventilator weaning. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(3):276-80.
35. Martinez FJ, Bermudez-Gomes M, Celli BR. Hypothyroidism. A reversible cause of diaphragmatic dysfunction. *Chest.* 1989;96(5):1059-63.
36. Mekontso-Dessap A, de Prost N, Girou E, Braconnier F, Lemaire F, Brun-Buisson C, et al. B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1529-36.
37. Laghi F, D'Alfonso N, Tobin MJ. Pattern of recovery from diaphragmatic fatigue over 24 h. *J Appl Physiol.* 1995;79(2):539-46.
38. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):896-903.
39. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;332(6):345-50. Comment in: *N Engl J Med.* 1995;332(6):388-9.
40. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, Bauer TT, Gonzalez G, Carrillo A, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(1):70-6.
41. Lellouche F, Mancebo J, Joliet P, Roeseler J, Schortgen F, Dojat M, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):894-900.
42. Chan PK, Fisher S, Stewart TE, Hallett DC, Haynes-Gay P, Lapinsky SE, et al. Practicing evidence-based medicine: the design and implementation of a multidisciplinary team-driven extubation protocol. *Crit Care.* 2001;5(6):349-54.
43. Henneman E, Dracup K, Ganz T, Molayeme O, Cooper CB. Using a collaborative weaning plan to decrease duration of mechanical ventilation and length of stay in the intensive care unit for patients receiving long-term ventilation. *Am J Crit Care.* 2002;11(2):132-40.
44. Dries DJ, McGonigal MD, Malian MS, Bor BJ, Sullivan C. Protocol-driven ventilator weaning reduces use of mechanical ventilation, rate of early reintubation, and ventilator-associated pneumonia. *J Trauma.* 2004;56(5):943-51; discussion 951-2.
45. Alderdice F, Burns KE, Cardwell CR, Cardwell CR, Lavery GG, O'Halloran P. Protocolized vs. non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane review protocol. *J Adv Nurs.* 2009;65(5):957-64.
46. Blackwood B, Alderdice F, Burns K, Cardwell C, Lavery G, O'Halloran P. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7237.
47. Namen AM, Ely EW, Tatter SB, Case LD, Lucia MA, Smith A, et al. Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):658-64.
48. Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST, Hanson JH, Gedeit RG, Meert KL, et al. Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2002;288(20):2561-8.
49. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest.* 1998;114(2):541-8.
50. Strom T, Martinussem T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomized trial. *Lancet.* 2010;375(9713):475-80.
51. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med.* 2004;350(24):2452-60. Comment in: *N Engl J Med.* 2004;350(24):2452-60.
52. Epstein SK. Decision to extubate. *Intensive Care Med.* 2002;28(5):535-46.
53. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest.* 1997;112(1):186-92.
54. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, Newell DW, Rubenfeld GD. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1530-6.
55. Cheng KC, Hou CC, Huang HC, Lin SC, Zhang H. Intravenous injection of methylprednisolone reduces the incidence of postextubation stridor in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1345-50.
56. Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1334-9.
57. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early non-invasive ventilation averts extubation failure in patients at risk. a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(2):164-70.

58. Nava SG, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2465-70.
59. Scheinhorn DJ, Hassenpflug MS, Votto JJ, Chao DC, Epstein SK, Doig GS, et al. Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals: a multicenter outcomes study. *Chest.* 2007;131(1):85-93.
60. Jouve P, Farges C, Hatzakis J, Monir A, Lesage F, Dupic L, et al. Weaning children for mechanical ventilation with a computer driven system (closed loop protocol): a pilot study. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;10(4):218-22.
61. Scheinhorn DJ, Hassenpflug MS, Votto JJ, Chao DC, Epstein SK, Doig GS, et al. Ventilator-dependent survivors of catastrophic illness transferred to 23 long-term care hospitals for weaning from prolonged mechanical ventilation. *Chest.* 2007;131(1):76-84.
62. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, Roeseler J, Schortgen F, Dojat M, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):894-900.
63. Liu L, Su ST, Yang Y, Huang YZ, Liu SQ, Qiu HB. Computer-driven automated weaning reduces weaning duration in difficult-to-wean patients. *Chin Med J.* 2013;126(10):1814-8.
64. Rose L, Presneill JJ, Johnston L, Cade JF. A randomised, controlled trial of conventional versus automated weaning from mechanical ventilation using SmartCare™/PS. *Intensive Care Med.* 2008;34(10):1788-95.
65. Schadler D, Elke G, Pulletz S, Haake N, Frerichs I, Scholz J, et al. The effect of automatic weaning with SmartCare/PS on ventilation time in postsurgical patients - A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:A3646.
66. Schadler D, Engel C, Elke G, Pulletz S, Haake N, Frerichs I, et al. Automatic control of pressure support for ventilator weaning in surgical intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(6):637-44.
67. Burns KE, Adhikari NKJ, Meade MO. A meta-analysis of noninvasive weaning to facilitate liberation from mechanical ventilation. *Can J Anesth.* 2006;53(3):305-15.
68. Zapata L, Vera P, Roglan A, Gich I, Ordonez-Llanos J, Betbesé AJ. B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis for weaning failure for cardiac origin. *Intensive Care Med.* 2011;37(3):477-85.

# Saturnismo por retenção de projétil de arma de fogo em articulação: relato de caso

## *Saturnism caused by retained intra-articular bullet: case report*

Vivian Valente<sup>1</sup>, Lais Muniz Netto<sup>1</sup>, Raquel Nitrosi de La Fuente<sup>1</sup>, Felipe Marcondes Ribeiro<sup>1</sup>, Talles Mota<sup>1</sup>, Luiz Carlos Kinshi Shiraoka Padula<sup>1</sup>, Paulo Sergio Massabki<sup>1,2</sup>

Recebido da Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP.

### RESUMO

A intoxicação por chumbo, também conhecida como saturnismo, que ocorre em razão do projétil retido em ferimento por arma de fogo, é uma complicação já conhecida e descrita na literatura. O risco dessa intoxicação endógena por chumbo está associado ao contato do projétil com o líquido sinovial ou líquido cefalorraquidiano. O tratamento é feito com terapia de quelação, sendo definitivo com a retirada cirúrgica do projétil. Relatamos aqui um caso clínico de um paciente que desenvolveu intoxicação por chumbo em razão de projétil retido em contato com líquido sinovial. Paciente do gênero masculino, 24 anos, internado para investigação de quadro de dor abdominal associada a náuseas, vômitos e febre há 7 dias. Diagnosticado saturnismo, que foi confirmado por meio de exames laboratoriais e de imagem. Procedeu-se, então, à retirada dos fragmentos, além do segmento clínico de suporte. Apresentou evolução favorável após tratamento.

**Descritores:** Intoxicação por chumbo; Ferimentos por arma de fogo; Terapia por quelação; Humanos; Masculino; Adulto; Relatos de casos

### ABSTRACT

Lead poisoning, also known as saturnism, caused by a retained bullet, is a well-known complication, and has also been described in literature. This endogenous intoxication is associated with the contact of the projectile with synovial liquid or cerebrospinal fluid. Chelation therapy is advised as a course of treatment in addition to the surgical removal of the projectile, both all-

together sums up to a definitive optimum outcome. We discuss here a clinical case of a patient who developed lead poisoning due to a retained projectile within synovial liquid. Male patient, 24 years old, admitted with the symptoms of abdominal pain, nausea, vomiting and fever for 7 days for investigation. He was diagnosed with saturnism, that was confirmed by laboratorial and imaging exams. The following procedure was the removal of fragments in addition to the continuous clinical follow-up. The patient presented with positive response to treatment.

**Keywords:** Lead poisoning; Wounds, gunshot; Chelation therapy; Humans; Male; Adult; Case reports

### INTRODUÇÃO

O saturnismo ocorre por meio da intoxicação pelo chumbo e, frequentemente, relaciona-se à atividade ocupacional. Diversas atividades profissionais potencialmente apresentam alto grau de contaminação, principalmente aquelas relacionadas a fundição, mineração e soldagem<sup>(1)</sup>.

Embora raro, o saturnismo também pode ser causado pela retenção de fragmentos de chumbo no organismo<sup>(2-4)</sup>. Pacientes com projéteis de arma de fogo alojados no corpo possuem maior propensão de desenvolverem sinais e sintomas de intoxicação por chumbo em longo prazo e, para que isso ocorra, o projétil deve estar em contato com o líquido cefalorraquidiano ou sinovial<sup>(5)</sup>. Segundo a literatura, o mecanismo envolvido no saturnismo por projéteis de arma de fogo está relacionado com o embebedimento crônico do projétil pelo líquido sinovial, que resulta em dissolução do chumbo e, posteriormente, na mobilização do mesmo para o sistema vascular<sup>(6)</sup>.

Em relação às manifestações clínicas, os principais sistemas afetados são os sistemas nervoso, gastrintestinal e hematopoiético<sup>(7,8)</sup>.

A dor abdominal em cólica é a principal manifestação gastrintestinal, porém sua etiopatogenia ainda não é bem elucidada. Concomitantemente, pode apresentar sintomas gerais como náusea, vômito, anorexia, constipação e diarreia, podendo simular, por vezes, o quadro de abdômen agudo<sup>(9)</sup>.

Outra apresentação importante da intoxicação por chumbo, porém não patognomônica, é a presença das linhas de Burton<sup>(10)</sup>. Estas apresentam-se como linhas azuladas nas gengivas decorrentes da deposição do sulfeto de chumbo<sup>(11)</sup>.

O chumbo interfere em vários sistemas enzimáticos das células vermelhas, alterando, conseqüentemente, o funcionamen-

1. Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

2. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 4/12/2012 – Data de aceite: 7/5/2013.

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Vivian Valente

Rua Pires da Mota, 955/101A – Liberdade

CEP: 01529-001 – São Paulo, SP, Brasil

Tel.: (11) 3297-5870; (11) 97880-1683

E-mail: vivinhaValente@hotmail.com; vvalente85@hotmail.com

to do sistema hematopoiético. Tais alterações incluem a inibição da síntese de hemoglobina (Hb) e a diminuição no tempo de vida dos eritrócitos circulantes. Na presença dessas alterações, o paciente pode cursar com quadro de anemia, que, na maioria das vezes, apresenta-se na forma de normocítica normocrômica ou microcítica hipocrômica<sup>(12)</sup>.

No entanto, a anemia é uma manifestação tardia do envenenamento por chumbo, sendo rara sem outros efeitos concomitantes<sup>(12,13)</sup>.

O sistema mais sensível à intoxicação é o nervoso. A toxicidade observada no sistema nervoso tem intrínseca ligação com os níveis de chumbo sérico, alterando-se à medida que se modifica a síntese da heme na mesma ordem de grandeza, sendo, desse modo, um bom indicador metabólico para detecção precoce de exposição ao chumbo. Uma das complicações mais sérias é a presença de encefalopatia<sup>(12,15)</sup>.

Inicialmente os sintomas do Sistema Nervoso Central são vagos e, equivocadamente, não são valorizados. São eles: cefaleia, alteração do ciclo sono-vigília, irritabilidade e incoordenação motora. Em casos de maior gravidade, podem-se observar queixas de cefaleia intensa, vômitos, ataxia, paralisia de nervo craniano, desmaio, cegueira e coma<sup>(14,15)</sup>.

A exposição excessiva e contínua ao chumbo pode ocasionar doença renal de caráter progressivo e irreversível. A nefropatia por chumbo é descrita por uma queda gradativa da função renal e é normalmente associada à hipertensão. Em adultos, os rins são sempre acometidos, sendo a nefrite intersticial a lesão mais característica. As funções hepáticas também podem estar alteradas<sup>(16)</sup>.

A toxicidade do chumbo nos rins pode se apresentar na forma de disfunção tubular renal reversível ou como nefropatia intersticial irreversível. A primeira ocorre, na maioria das vezes, em crianças sob exposição aguda ao chumbo (e, algumas vezes, em trabalhadores expostos) e está geralmente relacionada a efeitos conhecidos sobre o Sistema Nervoso Central<sup>(17)</sup>.

Já a nefropatia irreversível, ocasionada por efeito direto da exposição crônica sobre os rins, caracteriza-se por esclerose vascular, atrofia ou hiperplasia da célula tubular, fibrose intersticial progressiva, nenhum ou raros corpos de inclusão e esclerose glomerular<sup>(18)</sup>.

O diagnóstico definitivo é feito pela dosagem de um dos parâmetros de dose interna, como a plumbúria (chumbo na urina) ou plumbemia (chumbo no sangue), ou por um dos parâmetros que evidenciam o efeito do chumbo na formação da Hb, como o aumento do ácido delta-aminolevulínico urinário (ALA-U); de coproporfobilinogênio na urina (CPU); aumento de protoporfirina IX, que pode ser dosado na forma zincada (ZPP) ou livre (EP), e pela diminuição na atividade do ácido delta-aminolevulínico desidratase (ALA-D)<sup>(19-22)</sup>.

Nos casos de suspeita de intoxicação por chumbo causada pela retenção de fragmentos de projéteis de arma de fogo, o exame radiológico é muito útil para confirmação do diagnóstico, sendo o achado do fragmento uma fonte potencial para explicar a intoxicação, especialmente se alojado próximo a uma articulação<sup>(23)</sup>.

O tratamento clínico proposto, nos casos confirmados, é o afastamento do paciente da fonte de intoxicação e a terapia

de quelação, sendo os agentes mais comumente usados o dimercaprol, a penicilamina e o ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA)<sup>(23)</sup>.

Quando a intoxicação está relacionada à retenção de fragmentos de projéteis de chumbo, a remoção dos mesmos é obrigatória, porém apresenta problemas específicos. Os riscos da abordagem cirúrgica devem ser sempre previamente comparados com os da intoxicação e também como os riscos das medidas clínicas para o controle<sup>(23)</sup>.

Dado o aumento do número de ferimentos com armas de fogo no Brasil, com consequente alojamento no organismo, é interessante o conhecimento de novos relatos de caso com os principais sinais e sintomas, bem como a evolução do quadro e suas possíveis complicações para que saibamos como proceder, diagnosticar e tratar corretamente o paciente.

O objetivo deste estudo foi relatar o caso clínico de um paciente que desenvolveu intoxicação por chumbo em razão de projétil retido em contato com líquido sinovial.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 24 anos, casado, afrodescendente, técnico de instalação, natural e procedente de São Paulo. Admitido no serviço em 12 de outubro de 2011, com queixa de dor abdominal há 7 dias. Dor localizada em região periumbilical em cólica, de forte intensidade, sem irradiações para outras localizações, com piora ao deambular e melhora ao decúbito dorsal, em uso de dipirona. Nega episódios anteriores semelhantes. Concomitantemente à dor, apresentou dois episódios de febre aferida de 38°C, náuseas, três episódios de vômitos não alimentares de coloração esverdeada, perda ponderal de 10kg nos últimos 10 dias, um episódio de perda de consciência e mudança da coloração da urina, a qual se apresentava avermelhada. Negava: disúria, diminuição da diurese e urgência miccional, bem como outros sintomas relacionados ao trato gastrointestinal, sistema neurológico e de seus hábitos diários.

Paciente referia que há 3 anos e 6 meses sofreu quatro ferimentos por arma de fogo, sendo que dois projéteis ficaram alojados em região de coxa direita. Na época, recebeu cuidados locais e necessitou de uma laparotomia exploradora, devido à lesão de bexiga e para retirada do terceiro projétil. Evoluiu com dificuldade de deambulação, em razão da dor intensa e persistente na articulação da coxa direita. Relatava que, após o acidente, apresentou três quadros convulsivos generalizados.

Era portador de hipertensão arterial não tratada desde então. Relatava realização de dois procedimentos cirúrgicos (apendicectomia e herniorrafia inguinal direita) após o ferimento.

Negava tabagismo, etilismo, uso de drogas e *diabetes mellitus*. De antecedente familiar, pai, mãe e irmãos sabidamente hipertensos e tio com insuficiência renal crônica transplantado.

O exame físico revelou paciente em bom estado geral, pressão arterial de 150x90mmHg, frequência cardíaca de 78bpm, frequência respiratória de 18irpm, temperatura de 36,5°C, descorado (+++/++++), sopro sistólico mitral, abdome doloroso à palpação superficial, principalmente em hipocôndrio direito, Giordano negativo e descompressão brusca negativa, sem visce-

romegalias. Dificuldade e dor à deambulação. Membro inferior esquerdo sem alteração e membro inferior direito com limitação de flexão do quadril até 120°, associado à dor e à limitação da rotação externa até 20°. Apresentava linhas de Burton.

Além dos exames descritos na tabela 1, foram solicitados também leucograma, glicemia sérica, sódio, potássio, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama glutamil transferase, fosfatase alcalina e pesquisa de doenças autoimunes por meio da dosagem sérica de frações de complemento, autoanticorpo em células HEP-2, fator reumatoide, anticorpos anti-DNA nativo, anti-SM, p-ANCA e c-ANCA, todos dentro dos padrões de normalidade.

**Tabela 1.** Exames laboratoriais de entrada (12 de outubro de 2011)

Exames laboratoriais	Resultados	Valores de referência
Eritrócito, $^6/mm^3$	3,64 10	4,5-5,5
Hemoglobina, g/dL	8,6	13,0-17,0
Hematócrito, %	28	40,0-50,0
VCM, fl	77	80,0-100,0
HCM, pg	23,5	27,0-32,0
CHCM, g/dL	30,6	31,5-36,0
RDW, %	18,10	11,5-15,4
Plaquetas, mil/ $mm^3$	415.000	150-400
Ureia, mg/dL	158	19-43
Creatinina, mg/dL	2,20	0,66-1,25
Bilirrubina total, mg/dL	1,4	0,2-1,3
Bilirrubina direta, mg/dL	0,4	0,0-0,3
Bilirrubina indireta, mg/dL	1	0,2-1,10
Amilase, U/L	158	30-110
CH50 total, unidades	266	60-240
ASLO, UI/mL	363	<250

VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: *red cell distribution width*; ASLO: anti-streptolisina

A urina 1 apresentou: proteína ++ (aproximadamente 100mg/dL), bilirrubina presente, urobilinogênio presente, células epiteliais algumas (VR: raras) e cilindros hialinos +/-dL.

Tomografia computadorizada de quadril sem contraste: fragmentos metálicos de projétil no quadril direito localizados no osso ilíaco e cabeça femoral (Figura 1), identificando-se múltiplos fragmentos menores na articulação coxofemoral, acetábulo, adjacentes ao colo femoral, à face interna do ilíaco e à linha iliopúbica ipsilaterais (Figura 2). Identificou-se traço de fratura no aspecto posterossuperior da região acetabular/osso ilíaco. Articulação coxofemoral de aspecto tomográfico habitual. Salientou-se a limitação da avaliação das estruturas e órgãos da cavidade pélvica, devido a não utilização do contraste iodado por via venosa e, sobretudo, pelos importantes artefatos gerados pelo projétil metálico. (29 de outubro de 2011).



**Figura 1.** Fragmentos metálicos de projéteis localizados no quadril direito ilíaco.



**Figura 2.** Múltiplos fragmentos de projétil na articulação coxo-femoral.

Ecocardiograma: discreta hipertrofia de ventrículo esquerdo (24 de outubro de 2011); avaliação oftalmológica: sem alterações (fundo de olho sem alteração); ultrassonografia de abdômen total: rins tópicos com volume e forma normais. Aumento difuso da ecorrefringência cortical. Não identificamos lesões expansivas, dilatações e calcificações. Rim direito: 10,1 x 5,0, 3,6cm, parênquima: 1,7cm. Rim esquerdo 9,5x5,3x4,2cm, parênquima: 1,7cm. Sinais de nefropatia difusa bilateral (18 de outubro de 2011). Ultrassonografia de coxa direita: derrame articular com líquido espesso, coxofemoral direita (18 de outubro de 2011). Ultrassonografia *Doppler* de artérias renais: sem alterações (21 de outubro de 2011).

De acordo com os resultados obtidos conforme a tabela 2 foi feito o diagnóstico de saturnismo.

**Tabela 2.** Pesquisa de intoxicação por chumbo

Exames solicitados	Valores encontrados	Valor de referência
Ácido delta-aminolevulínico	8,7mg/g creatinina	Até 4,5mg/g creatinina
Dosagem urinária de chumbo	166ug/g creatinina	Até 50ug/g creatinina
Dosagem sérica de chumbo	79,4mcg/dL	Até 40mcg/dL

Devido às condições clínicas do paciente, optou-se por otimizar a função renal. Após melhora clínica, o paciente recebeu alta hospitalar, com encaminhamento a ortopedia, para seguimento e remoção do projétil.

## DISCUSSÃO

O chumbo é um metal de abundante disponibilidade e de fácil associação a outros elementos, facilitando, assim, sua exploração e manuseio para a utilização na construção de utensílios domésticos, armas e adornos<sup>(24)</sup>. O risco à saúde por manuseio de chumbo vem sendo descrito há mais de 2.000 anos, entretanto, após a revolução industrial, tais relatos ficaram mais evidentes, já que esse metal vem sendo utilizado com maior frequência<sup>(7,25)</sup>.

O chumbo não tem nenhuma função fisiológica em nosso organismo, de modo que a absorção, a distribuição, o armazenamento e a eliminação são dependentes de fatores endógenos, como o metabolismo, e de fatores exógenos, como o grau de exposição, drogas, vícios, tipo de trabalho, entre outros<sup>(7)</sup>. Uma vez acumulado em doses altas em nosso organismo, o chumbo podem causar intoxicação, levando a uma doença denominada saturnismo<sup>(25)</sup>.

No Brasil, dados estatísticos mostram que a indústria automobilística é um dos principais fatores de exposição ao chumbo. No entanto, não podemos nos esquecer dos trabalhadores que manuseiam plásticos, reduzem outros minérios, fabricantes e instrutores de tiro e daqueles que têm exposição não ocupacional, como os residentes próximos a mineradoras, que usam medicamentos que contenham esse mineral, ingerem acidentalmente água ou alimentos intoxicados pelo metal, têm contato com solo contaminado e, por sua vez, têm projéteis de arma de fogo alojados no organismo<sup>(5,26-31)</sup>.

Nosso relato de caso destaca a presença de projéteis de arma de fogo como causa de intoxicação por chumbo. O saturnismo, causado por projéteis de arma de fogo, é raro; se levarmos em conta o número crescente de vítimas, a descrição de casos de intoxicação por esse metal ainda é pouco frequente. Provavelmente, a dificuldade de encontrar relatos na literatura pode ser justificada por se tratar de um diagnóstico de exclusão e por ser uma doença com sinais e sintomas inespecíficos. Além disso, os exames laboratoriais que confirmam esse diagnóstico não são comumente solicitados na prática médica cotidiana<sup>(2-4,32)</sup>.

Tanto os sinais e sintomas apresentados pelo paciente, quanto a queixa principal mostraram-se inespecíficos, uma vez que há inúmeros diagnósticos diferenciais cabíveis ao quadro. Neste caso, a hipótese diagnóstica inicial foi de hipertensão essencial associada à predisposição genética, ou até mesmo consequente à insuficiência renal aguda. Essa proposição é justificável, pois toda sua família, principalmente pais e irmãos, era hipertensa de difícil controle e o tio apresentava história de doença renal.

De acordo com a literatura, projéteis alojados em articulações são responsáveis pela liberação do chumbo em longo prazo no organismo. Isso se deve à pressão exercida pela movimentação intrínseca da articulação e pela facilidade que o líquido sinovial tem de disseminar esse material para a circulação em geral, pois a solubilidade do chumbo é maior do que no plasma<sup>(33)</sup>. Além

disso, o projétil em contato com o líquido sinovial estimula o aumento da vascularização local e do processo inflamatório, podendo causar artrite e sinovite destrutiva<sup>(4,33)</sup>. Esse processo destrutivo facilita ainda mais a continuidade da intoxicação pelo chumbo e, clinicamente, essa degeneração articular repercute na deambulação do paciente.

Sistemicamente, os sinais e sintomas de intoxicação pelo chumbo, além de articular, se iniciaram pelo trato gastrointestinal como dor abdominal, náuseas e vômitos e a presença das linhas de Burton<sup>(10,34)</sup>. Embora os sintomas e sintomas sejam inespecíficos, quando relacionados à presença de fragmento de projétil, observados na imagem de tomografia computadorizada de quadril, passaram a ser um forte indicativo de saturnismo. Os sintomas de afecção do sistema nervoso foram observados em nosso paciente pela presença de crises convulsivas generalizadas, corroborando dados descritos em literatura, pois afetam transmissões neuronais pelo bloqueio de determinados grupamentos neuronais e mudanças de ácidos específicos e de RNA 9<sup>(13,26)</sup>. Outro sinal marcante do saturnismo foi a anemia encontrada em exame clínico (descolorado +++/++++) e confirmada pelos dados laboratoriais (hipocrômica e microcítica), que cursou de forma desfavorável, pois houve a necessidade de transfusão de concentrados de hemácias. Estudos relatam que a anemia, nesses casos, é um achado importante, pois é indicativa de intoxicação crônica<sup>(11,13,34)</sup>. Como já descrito anteriormente, o chumbo compete com o ferro no sítio ativo enzimático, impedindo sua utilização na produção de heme, inibindo a síntese da Hb e, conseqüentemente, diminuindo o tempo de vida útil da mesma, confirmado pela presença de chumbo depositado em ossos (afetando a hematopoiese) e pelos valores altos desse mineral sérico com redução da eritropoietina e alterações enzimáticas específicas<sup>(9,10,13)</sup>.

Associado ao quadro de anemia, o paciente apresentou insuficiência renal aguda, mostrando que, realmente, já havia uma exposição prolongada ao chumbo. Estudos mostram que a nefropatia é progressiva, dependente do tempo de exposição, irreversível e normalmente acompanhada de hipertensão. O paciente em questão apresentava claramente esse quadro, pois sua hipertensão era de difícil controle e com demora a resposta medicamentosa, sugerindo ser consequente à lesão renal.

Exames de imagem, como a ultrassonografia renal, apresentada no relato, mostraram já uma perda gradual da função renal, bem como as alterações dos exames séricos e urinários de ureia e creatinina<sup>(10,13,16,17)</sup>. Isso ocorre pela deposição de chumbo em túbulos (lesão reversível) e interstício (lesão irreversível). Para confirmar o tipo, é necessária a biópsia renal, que pode revelar esclerose vascular atrófica ou hiperplásica tubular com fibrose intersticial progressiva<sup>(7)</sup>.

Apesar do saturnismo ser um diagnóstico de exclusão e apresentar sinais e sintomas inespecíficos, é fundamental, em nosso meio, pensar nesse diagnóstico, pois, uma vez diagnosticado de forma precoce, é possível evitar a progressão e os danos irreversíveis dessa doença.

Portanto, ao correlacionarmos o quadro clínico do paciente em questão, que apresentou alterações hematológica, renais e a presença de fragmentos de projéteis responsáveis pela dissemina-

ção e intoxicação corpórea pelo chumbo, com os dados encontrados na literatura, a principal hipótese diagnóstica passou a ser o saturnismo, que, posteriormente, foi confirmada, por meio das alterações encontradas nos valores bioquímicos de chumbo sérico, chumbo urinário e ácido delta-aminolevulínico.

Dessa forma, esperamos, com este relato, contribuir e alertar para a prevalência da intoxicação pelo chumbo, em vista do crescente número de projéteis alojados no organismo, principalmente em articulações.

## REFERÊNCIAS

- Janzen DL, Tirman PF, Rabassa AE, Kumar S. Lead "bursogram" and focal synovitis secondary to a retained intrarticular bullet fragment. *Skeletal Radiol.* 1995;24(2):142-4.
- Dillman RO, Crumb CK, Lidsky MJ. Lead poisoning from a gunshot wound. Report of a case and review of the literature. *Am J Med.* 1979;66(3):509-14.
- Grogan DP, Bucholz RW. Acute lead intoxication from a bullet in an intervertebral disc space. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 1981;63(7):1180-2.
- Linden MA, Manton WI, Stewart RM, Thal ER, Feit H. Lead poisoning from retained bullets. Pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Surg.* 1982;195(3):305-13.
- Madureira PR de, De Capitani EM, Vieira RJ. Lead poisoning after gunshot wound. *Sao Paulo Med J.* 2000;118(3):78-80.
- Alho A, Husebo O, Viste A, Stangeland L. Lead poisoning after a shotgun femoral fracture. *Ann Chir Gynaecol.* 1982;71(2):130-2.
- Moreira FR, Moreira JC. [Effects of lead exposure on the human body and health implications]. *Rev Panam Salud Publica.* 2004;15(2):119-29. Portuguese.
- Elinder CG, Friberg L, Kjellström T, Nordberg G, Oberdoerster G. Biological monitoring of metals. In: World Health Organization. *The global environmental epidemiology network.* Geneva: WHO; 1994. [cited 2013 Jun 27]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/62052/1/WHO\\_EHG\\_94.2.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/62052/1/WHO_EHG_94.2.pdf)
- Tslev DL, Zaprianov ZK. Lead. In: Tslev DL. *Atomic absorption spectrometry in occupational and environmental health practice.* 2nd ed. Florida: CRC Press; 1985. p. 137-50.
- Saryan LA, Zenz C. Lead and its compounds. In: Zenz OC, Dickerson B, Horvath EP, editors. *Occupational medicine.* 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1994. p. 506-41.
- US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for lead* [Internet]. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services; 2007. [cited 2012 Mar 19]. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>
- Goyer RA. Toxic effects of metals - lead. In: Amdur MO, Dull J, Klaassen CD, editors. *Casareh and Doull's toxicology - the basic science of poisons.* 4<sup>th</sup> ed. New York: Pergamon Press; 1991. p. 639-46.
- World Health Organization (WHO). *Environmental health criteria 165: inorganic lead* [Internet]. Geneva: International Programme on Chemical Safety; 1995. [cited 2010 Nov 21]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc165.htm>
- Capitani EM. Diagnóstico e tratamento da intoxicação por chumbo em crianças e adultos. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2009;42(3):319-29.
- Louria DB. Trace metal poisonig. In: *Cecil Textbook of Medicine.* New York: Elsevier; 1985, p. 2307-9.
- Mortada WI, Sobh MA, El-Defrawy MM, Farahat SE. Study of lead exposure from automobile exhaust as a risk for nephrotoxicity among traffic policemen. *Am J Nephrol.* 2001;21(4):274-9.
- Loghman-Adham M. Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Environ Health Perspect.* 1997;105(9):928-39.
- Nolan CV, Shaikh ZA. Lead nephrotoxicity and associated disorders: biochemical mechanisms. *Toxicology.* 1992;73(2):127-46.
- Lee BK, Lee GS, Stewart WF, Ahn KD, Simon D, Kelsey KT, et al. Associations of blood pressure and hypertension with lead dose measures and polymorphisms in the vitamin D receptor and delta-aminolevulinic acid dehydratase. *Environ Health Perspect.* 2001;109(4):383-9.
- Paoliello MM, De Capitani EM. Chumbo. In: Azevedo AA, Chassin AA, editores. *Metais - Gerenciamento da toxicidade.* São Paulo: Atheneu-Intertox; 2003. p. 353-98.
- Dal Molin F, Paoliello MM, De Capitani EM. A zincoprotoporfirina como indicador biológico na exposição ao chumbo: uma revisão. *Rev Bras Toxicol.* 2006;19(1):71-80.
- Weston WJ. The lead arthrogram: plumbography. *Skeletal Radiol.* 1978;2(1):169-70.
- Cavaliere-Costa R, Stape CA, Castro WH, Bernabé AC, Miranda FG, Lage LA. Saturnismo causado por projétil de arma de fogo no quadril - Relato de três casos. *Rev Bras Ortop.* 1994;29(6):374-8.
- Cordeiro R, Lima-Filho EC de. [The inadequacy of threshold values for preventing lead poisoning in Brazil]. *Cad Saude Publica.* 1995;11(2):177-86. Portuguese.
- Silveira AM, Marine RL. A avaliação da experiência do ambulatório de doenças profissionais do Hospital das Clínicas da UFMG no tratamento dos trabalhadores com saturnismo. *Rev Bras Saúde Ocupacional.* 1991;74(7):19.
- Mattos UA, Fortes JD, Shubo AM, Portela LF, Gómez MB, Taballipa M, et al. Avaliação e diagnóstico das condições de trabalho em duas indústrias de baterias chumbo-ácidas no Estado do Rio de Janeiro. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2003;8(4):1047-56.
- Demarchi AC, Souza LC, Santos LS, Menezes ML de. Avaliação da exposição ao chumbo em trabalhadores das indústrias de Bauru. *Salusvita* [Internet]. 1999[citado 2010 Jan 21];18(1):27-36. Disponível em: [http://www.usc.br/biblioteca/salusvita/salusvita\\_v18\\_n1\\_1999\\_art\\_03.pdf](http://www.usc.br/biblioteca/salusvita/salusvita_v18_n1_1999_art_03.pdf)
- Menezes G, D'Souza HS, Venkatesh T. Chronic lead poisoning in an adult battery worker. *Occup Med (Lond).* 2003;53(7):476-8.
- Leonard MH. The solution of lead by synovial fluid. *Clin Orthop Relat Res.* 1969;64:255-61.
- Tandon SK, Chatterjee M, Bhargava A, Shukla V, Bihari V. Lead poisoning in Indian silver refiners. *Sci Total Environ.* 2001;281(1-3):177-82.
- Hirata M, Kosaka H. Effects of lead exposure on neurophysiological parameters. *Environ Res.* 1993;63(1):60-9.
- Osterode W, Barnas U, Geissler K. Dose dependente reduction of erythroid progenitor cells and inappropriate erythropoietin response in exposure to lead: new aspects of anaemia induced by lead. *Occup Environ Med.* 1999;56(2):106-9.
- Counter SA, Buchanan LH, Ortega F, Rifai N. Blood lead and hemoglobin levels in Andean children with chronic lead intoxication. *Neurotoxicology.* 2000;21(3):301-8.
- US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Case studies in environmental medicine: lead toxicity.* Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services; 1992.

# Cromomicose: relato de caso e revisão da literatura

## *Chromomycosis: case report and literature review*

Ana Paula Moura de Almeida<sup>1</sup>, Nathália Mota de Faria Gomes<sup>1</sup>, Liana Moura de Almeida<sup>1</sup>, João Luiz Matos de Almeida<sup>1</sup>

*Estudo realizado no Hospital Escola Álvaro Alvim, Faculdade de Medicina de Campos, Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.*

### RESUMO

A cromomicose é uma micose profunda, crônica, com acometimento da pele e do subcutâneo. O fungo é encontrado na natureza nas plantas e no solo, sendo introduzido no organismo através de traumas ou ferimentos. A localização das lesões é, principalmente, nos membros inferiores, podendo também comprometer outras regiões. Os trabalhadores rurais são mais frequentemente acometidos por falta de proteção e exposição contínua. O objetivo deste relato foi apresentar um caso de cromomicose de evolução crônica, fazendo diagnóstico diferencial com outras doenças que causam a síndrome verrucosa (leishmaniose, esporotricose e tuberculose) e realizando breve revisão da literatura. Paciente do gênero masculino, 83 anos, branco, trabalhador rural, procurou Ambulatório de Dermatologia apresentando lesão vegetante, verrucosa, de base eritematosa, com distribuição linear, localizada no membro superior direito com evolução de 9 anos. As características da lesão sugeririam como hipóteses diagnósticas doenças que causam a síndrome verrucosa LECT (iniciais de leishmaniose, esporotricose, cromomicose e tuberculose). Para confirmação diagnóstica, foi realizada biópsia da lesão e exame histopatológico, que revelou presença de células arredondadas de cor castanho escuro em processo de reprodução binária, confirmando o diagnóstico de cromomicose. O paciente foi submetido ao tratamento com itraconazol e crioterapia combinados. A cromomicose possui diagnósticos diferenciais em decorrência das características clínicas da lesão, sendo fundamentais, para sua confirmação diagnóstica, exames específicos.

**Descritores:** Cromoblastomicose/diagnóstico; Cromoblastomicose/uso terapêutico; Criocirurgia; Itraconazol/uso terapêutico; Terapia combinada; Doenças dos trabalhadores agrícolas; Humanos; Idoso; Relatos de casos

### ABSTRACT

Chromomycosis is a deep and chronic mycosis that affects the skin and the subcutaneous tissues. The fungus is found in nature, in plants and soil, being introduced into the body through trauma or injury. Lesions occur mainly on the lower limbs, but can also involve other regions. Rural workers are more frequently affected due to lack of protection and continuous exposure. The objective of this report was to present a case of chronic chromomycosis evolution, making differential diagnosis with other diseases that cause warty syndrome (leishmaniasis, sporotrichosis and tuberculosis) and performing a brief literature review. Male patient, 83 years old, white, farm laborer, sought the Dermatology Department presenting vegetative, verrucous lesion, with erythematous base, linear distribution, located on the right upper limb, with a 9-year progression. Lesion characteristics would suggest as diagnostic hypotheses diseases that cause warty syndrome LECT (acronym in Portuguese from leishmaniasis, sporotrichosis, chromomycosis and tuberculosis). For diagnostic confirmation, a biopsy and an histopathological examination were performed and revealed the presence of round, dark brown cells in binary reproduction process, confirming the diagnosis of chromomycosis. The patient was treated with itraconazole and cryotherapy combination. Chromomycosis has differential diagnosis due to the clinical characteristics of the lesion; therefore specific tests are fundamental to confirm the diagnosis.

**Keywords:** Chromoblastomycosis/diagnosis; Chromoblastomycosis/therapeutic use; Cryosurgery; Itraconazole/therapeutic use; Combination therapy; Agricultural worker's diseases; Humans; Aged; Case reports

### INTRODUÇÃO

Cromomicose é uma micose profunda, de evolução crônica, granulomatosa, que acomete a pele e o tecido subcutâneo, sendo causada por fungos pertencentes à família *Dematiaceae* (que apresentam conidiosporos escuros)<sup>(1)</sup>. A inoculação fúngica ocorre no organismo por meio de traumas ou ferimentos. As espécies caracterizam-se por apresentar pigmentação escura em sua parede celular, comumente detectada pela presença de melanina, sendo denominados de fungos escuros ou demácios. O pigmento negro presente na parede celular desses organismos favorece a capacidade fotoprotetora, permitindo ao fungo desenvolver-se em ambientes ensolarados atuando como um

1. Faculdade de Medicina de Campos, Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Data de submissão: 20/8/2012 – Data de aceite: 1/7/2013

#### Endereço para correspondência:

Ana Paula Moura de Almeida  
Rua Dr. Ovidio Manhães, 156 – Centro  
CEP: 28013-290 – Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
Tel.: 55 (22) 2723-3265  
E-mail: ana.paula.m.a@hotmail.com; nathaliangomes@gmail.com

dos fatores de virulência desses elementos fúngicos<sup>(2)</sup>. As espécies isoladas mais frequentes são *Fonsecea pedrosoi*, *Phialofora verrucosa*, *Cladosporium carrionii* e, mais raramente, *Rhinocladiella aquaspersa*<sup>(3)</sup>.

As lesões de cromomicose infectam-se com facilidade, podendo desencadear erisipela, linfedema, elefantíase e, ocasionalmente, carcinoma espinocelular<sup>(4)</sup>.

Foi observada inicialmente em 1914, por Pedroso e Gomes, na cidade de São Paulo (SP). A cromomicose tem distribuição mundial, sendo mais prevalente em países tropicais e subtropicais, notavelmente no Brasil, México, Cuba e República Dominicana<sup>(5)</sup>. No Brasil, a região amazônica tem sido considerada a principal área endêmica de cromomicose<sup>(3)</sup>.

O objetivo do relato foi apresentar um caso de cromomicose de evolução crônica fazendo diagnóstico diferencial com outras doenças que causam a síndrome verrucosa (leishmaniose, esporotricose e tuberculose) e realizando breve revisão da literatura.

## RELATO DO CASO

Paciente do gênero masculino, 83 anos, branco, trabalhador rural, morador de Campos dos Goytacazes (RJ), procurou por atendimento no Serviço de Dermatologia do Hospital Escola Álvaro Alvim, também localizado na cidade de Campos dos Goytacazes, com queixa de lesões no braço com evolução de 9 anos, com discreto prurido local. Relatou ter realizado tratamento anterior, sem melhora das lesões. Ao exame clínico, observaram-se lesões vegetantes, verrucosas, de base eritematosa, com apresentação linear, localizada no membro superior direito (Figura 1). Em decorrência do acometimento linear da lesão (Figura 2), sugeriu-se, inicialmente, como diagnósticos diferenciais a esporotricose verrucosa e a cromomicose.

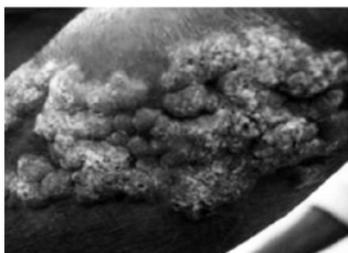


Figura 1. Lesão verrucosa de base eritematosa no braço direito.



Figura 2. Aspecto linear da lesão.

Na elucidação diagnóstica, foram realizados biópsia da lesão e exame histopatológico que revelou, à microscopia, células arredondadas, de contornos nítidos, de cor castanho escuro (Figura 3), algumas em processo de reprodução binária (Figura 4), confirmando o diagnóstico de cromomicose.

No tratamento proposto, associou-se itraconazol 200mg/dia, por via oral, com crioterapia. No decorrer do tratamento, realizaram-se exames laboratoriais seriados para controle da função hepática, em decorrência da toxicidade do antifúngico oral. Até o momento deste registro, o paciente encontrava-se no 15º mês de tratamento, apresentando importante melhora clínica das lesões, com áreas de cicatrização (Figura 5).

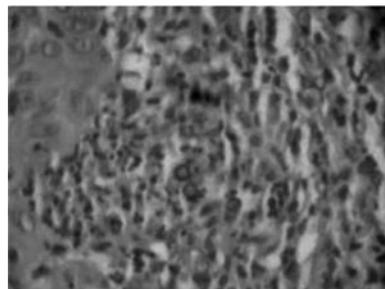


Figura 3. Corpos arredondados de cor castanho escuro (100x).

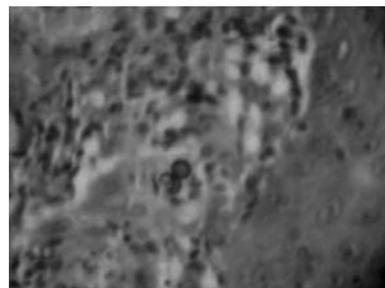


Figura 4. Células escleróticas em reprodução binária.

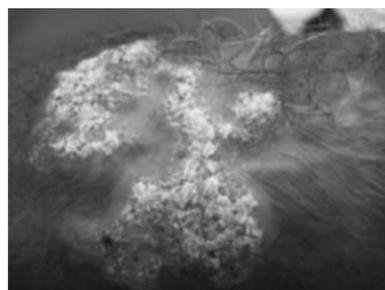


Figura 5. Áreas cicatriciais após 15 meses de terapia combinada.

## DISCUSSÃO

A cromomicose é uma micose profunda, crônica, com acometimento da pele e do subcutâneo<sup>(6)</sup>. Tem distribuição cosmopolita com maior incidência nas regiões tropicais e subtropicais, de clima quente e úmido, da América Latina, África e Ásia. No Brasil, Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro, Minas

Gerais e os Estados da região amazônica são áreas endêmicas<sup>(7)</sup>. Em esfera mundial, a Ilha de Madagascar tem a maior incidência de casos (1/6.819 habitantes)<sup>(2)</sup>.

A doença acomete principalmente homens, trabalhadores rurais<sup>(4)</sup>. O isolamento da *Fonsecaea pedrosoi* de espinhos da planta *Mimosa pudica* indica que a planta atua como fonte natural de infecção desse fungo<sup>(2,8,9)</sup>. A faixa etária mais acometida está entre 30 e 50 anos<sup>(10)</sup>. Os trabalhadores rurais são acometidos com maior frequência em decorrência da exposição contínua, ou seja, maior tempo de contato com o agente etiológico presente no solo e na vegetação<sup>(5)</sup>.

As lesões iniciais, relacionadas ao local da inoculação, são pápulas ou nódulos que evoluem para lesões verrucosas que, ao se confluírem, formam placas verrucosas de aspecto tumoral. Na evolução, que pode ser lenta e progressiva, as lesões tendem a crescer centrifugamente, cicatrizando ou ulcerando na parte central<sup>(10)</sup>. Sintomas de dor e prurido podem estar presentes. A ausência de tratamento favorece à infecção bacteriana secundária e ao edema, devido à fibrose do tecido celular subcutâneo<sup>(1,11)</sup>. No exame histopatológico, há infiltrado granulomatoso, com presença de microabscessos e células gigantes que, em seu interior, observa-se grande número de corpos arredondados castanho-escuros, isolados ou em divisão (corpos fumagoides)<sup>(10)</sup>.

O tratamento da cromomicose, nas formas localizadas, pode ser realizado por meio da crioterapia com nitrogênio líquido, recurso cirúrgico utilizado para o tratamento de várias lesões cutâneas benignas, pré-malignas e malignas. Promove destruição dos tecidos acometidos por congelamento e alterações da resposta imunológica<sup>(12)</sup>. A cirurgia por exérese deve abranger margem de segurança na superfície e na profundidade. A eletrocirurgia e o laser de CO<sub>2</sub> também podem ser utilizados. O tratamento oral com antifúngicos pode ser isolado ou associado com procedimentos cirúrgicos. O uso de itraconazol, para reduzir o tamanho das lesões, combinado com criocirurgia subsequente representa uma alternativa de tratamento para pacientes com lesões extensas<sup>(13)</sup>. Os melhores resultados foram obtidos com os antifúngicos itraconazol e terbinafina em doses altas, por 6 a 12 meses<sup>(14)</sup>. Neste caso, o paciente foi submetido à terapia combinada de itraconazol e crioterapia.

No diagnóstico da cromomicose, os exames laboratoriais, histopatológico e micológico devem fazer parte da investigação, uma vez que há similaridade com outras dermatoses verrucosas, como leishmaniose, tuberculose, esporotricose e, eventualmente paracoccidioidomicose e carcinoma verrucoso.

## REFERÊNCIAS

1. Carrion AL. Chromoblastomycosis. Ann N York Acad Sci. 1950; 50(10):1255-82.
2. Ribeiro EL, Soares AJ, Ferreira WM, Cardoso CG, Naves PL, Dias SM. Cromoblastomicose: doença persistente na realidade populacional brasileira. Rev Bras Anal Clin. 2006;38(3):189-92.
3. Silva JP, de Souza W, Rozental S. Chromoblastomycosis: a retrospective study of 325 cases on Amazonian Region (Brazil). Mycopathologia. 1998-1999;143(3):171-5.
4. Minotto R, Bernardi CD, Mallmann LE, Edelweiss MI, Scroferneker ML. Chromoblastomycosis: a review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. J Am Acad Dermatol. 2001;44(4):585-92.
5. Correia RT, Valente NY, Criado PR, Martins JE. Cromoblastomicose: relato de 27 casos e revisão da literatura. An Bras Dermatol. 2010;85(4):448-54.
6. De Hoog GS, Queiroz-Telles F, Haase G, Fernandez-Zeppenfeldt G, Attili Angelis D, Gerrits Van Den Ende AH, et al. Black fungi: clinical and pathogenic approaches. Med Mycol. 2000;38 Suppl 1:243-50.
7. Matte SM, Lopes JO, Melo IS, Espadim LE, Pinto MS. Cromoblastomicose no Rio Grande do Sul: relato de 12 casos. Rev Soc Bras Med Trop. 1997;30(4):309-11.
8. Salgado CG, Silva JP, Diniz JA, Silva MB, Costa PF, Teixeira C, et al. Isolation of *Fonsecaea pedrosoi* from thorns of *Mimosa pudica*, a probable natural source of chromoblastomycosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2004;46(1):33-6.
9. Silva CM, Rocha RM, Moreno JS, Branco MR, Silva RR, Marques SG, et al. [The coconut babacu (*Orbignya phalerata* martins) as a probable risk of human infection by the agent of chromoblastomycosis in the State of Maranhão, Brazil]. Rev Soc Bras Med Trop. 1995;28(1):49-52. Portuguese.
10. Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. Med Mycol. 2009; 47(1):3-15.
11. Queiroz-Telles F, Nucci M, Colombo AL. Cromoblastomicose. São Paulo: Sociedade Brasileira de Infectologia; Janssen-Cilag. 1980.
12. Moraes AM, Velho PE, Magalhaes RF. Criocirurgia com nitrogênio líquido e as dermatoses infecciosas. An Bras Dermatol. 2008;83(4):285-98.
13. Bonifaz A, Martinez-Soto E, Carrasco-Gerard E, Peniche J. Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole, cryosurgery, and a combination of both. Int J Dermatol. 1997;36(7):542-7.
14. Bonifaz A, Paredes-Solis V, Saul A. Treating chromoblastomycosis with systemic antifungals. Expert Opin Pharmacother. 2004;5(2): 247-54.

# Neurossarcoma plexiforme secundário à neurofibromatose tipo 1: relato de caso

## *Plexiform neurosarcoma secondary to Neurofibromatosis type 1: case report*

Antón Formigo<sup>1</sup>, Cláudia Diogo<sup>1</sup>, Carla Fernandes<sup>1</sup>, Maria João Mello Vieira<sup>1</sup>

Recebido do Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, EPE, Portugal.

### RESUMO

A neurofibromatose tipo 1 é um transtorno neurocutâneo congênito caracterizado pela proliferação de tumores benignos da bainha dos nervos periféricos acompanhada de expressão inconstante a nível cutâneo, ósseo e nervoso. A evolução da doença é variável e dependente de possíveis complicações, sendo o prognóstico, em sua ausência, favorável. Os neurofibromas plexiformes são relativamente frequentes, constituindo complicação potencialmente grave, dependendo de sua localização e invasão de estruturas vizinhas. A transformação maligna desses tumores é rara, afetando 3 a 5% dos pacientes. O objetivo do estudo foi apresentar caso grave de neurofibromatose 1 com resultado fatal para o paciente, chamando a atenção para o diagnóstico das possíveis complicações. Paciente do gênero masculino, 20 anos, internado por massa cervical de etiologia a esclarecer. Com antecedentes de displasia tibial e duas exéreses de massas cutâneas não especificadas. Ao exame objetivo, apresentava múltiplas manchas café com leite, efélides axilares e inguinais, e nódulos na íris bilateralmente. Estabeleceu-se o diagnóstico de neurofibromatose 1 em paciente sem história familiar, mediante dois resultados histopatológicos compatíveis. O estudo da massa revelou neurofibroma plexiforme cervicotorácico com malignização neurossarcomatosa, invadindo a veia jugular interna direita, artéria subclávia e plexo braquial, condicionando complicações hemorrágicas, posteriormente fatais. Apesar dos neurofibromas serem tumores benignos, estima-se que a esperança de vida dos pacientes com neurofibromatose 1 seja 15 anos menor do que a da população geral. A existência de complicações potencialmente fatais tornam indispensáveis a monitorização constante e o seguimento evolutivo das manifestações dessa doença.

**Descritores:** Neurofibromatose 1/diagnóstico; Neurofibroma plexiforme; Manchas café com leite; Relatos de casos

### ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 is a congenital neurocutaneous disorder characterized by proliferation of benign peripheral nerve sheath tumors together with inconstant, cutaneous, osseous and neurological expression. Disease progression is variable and depends on eventual complications, with prognosis being favorable when they are absent. Plexiform neurofibroma is a relatively frequent and potentially severe complication, depending on its localization and surrounding structures. Malignant transformation is rare, affecting 3 to 5% of patients. The objective of this study was to present a severe case of neurofibromatosis 1, with fatal result for the patient, addressing the diagnosis of possible complications. Male patient, 20 years old, admitted due to cervical bulk of unknown origin, with a history of tibial dysplasia and two excisions of other unspecified cutaneous bulks. The physical examination showed multiple cafe-au-lait spots, axillary and inguinal *ephelides*, and bilateral iris Lisch nodules. Diagnosis of neurofibromatosis 1 was established in a patient without a family history, according to two compatible histopathological results. The investigation of the bulk demonstrated a plexiform cervical-thoracic neurofibroma with invasion of right internal jugular vein, subclavian artery and brachial plexus, with neurosarcomatous malignization, causing fatal hemorrhagic complications. In spite of neurofibromas being benign tumors, individuals with neurofibromatosis 1 are predicted to have a lifespan of approximately 15 years less than the general population. Existence of potentially fatal complications makes close surveillance and follow-up of clinical manifestations crucial.

**Keywords:** Neurofibromatosis 1/diagnosis; Neurofibroma, plexiform; Café-au-lait spots; Case reports

### INTRODUÇÃO

Em 1882, o patologista alemão Friedrich Von Recklinghausen utilizou pela primeira vez o termo “neurofibroma” para descrever uma série de tumores benignos da bainha dos nervos periféricos<sup>(1)</sup>. Por esse motivo a neurofibromatose tipo 1 (NF1) tem sido historicamente conhecida como síndrome de Von Recklinghausen. A NF1 é um distúrbio neurocutâneo raro (1 para 2.500 a 3.000 nascimentos)<sup>(2)</sup>, de transmissão autossômica dominante, embora cerca da metade dos diagnosticados constitua o primeiro caso na família, devido a mutações *de novo*<sup>(3)</sup>. O gene NF1, responsável pela condição, encontra-se no cromos-

1. Centro Hospitalar Barreiro Montijo, Barreiro, Setúbal, Portugal.

Data de submissão: 13/5/2013 – Data de aceite: 14/8/2013.

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Antón Formigo

Rua Cidade da Beira, 1 – 4ºD

CEP: 2830-567 – Barreiro, Setúbal, Portugal

E-mail: antonfrg@gmail.com

soma 17q11.2<sup>(4)</sup>, sendo codificador de neurofibromina<sup>(5)</sup>, uma proteína ubíqua com funções de supressão tumoral muito abundante no sistema nervoso<sup>(6)</sup>. A expressão da doença é variável, caracterizando-se pelo aparecimento de neurofibromas, em conjunto com envolvimento da pele, osso e sistema nervoso. Esses tumores benignos da bainha dos nervos periféricos podem-se exprimir quer como lesões focais, cutâneas ou subcutâneas, quer como lesões plexiformes. A nível cutâneo, encontram-se duas das manifestações definitórias da doença: as manchas café com leite (máculas hiperpigmentadas de tamanho variável, dispersas pela superfície corporal) e as efélides localizadas nas axilas e região inguinal<sup>(5,7,8)</sup>. O envolvimento ósseo origina displasias, escoliose e deformidades da caixa torácica, entre outras<sup>(8)</sup>.

O diagnóstico é realizado com base em critérios clínicos estabelecidos em 1987, na Conferência de Consenso do *National Institutes of Health* (NIH). O diagnóstico é estabelecido quando se cumprem dois ou mais dos seguintes critérios: (1) dois ou mais neurofibromas cutâneos ou subcutâneos; (2) seis ou mais manchas café com leite; (3) efélides axilares ou inguinais; (4) dois ou mais hamartomas da íris ou nódulos de Lisch; (5) glioma ótico; (6) displasia óssea; (7) familiar em primeiro grau com NF1<sup>(2)</sup>.

Além dos achados que fazem parte dos critérios diagnósticos, os problemas de aprendizagem são manifestação habitualmente reportada. Os neurofibromas plexiformes constituem complicação mais frequente (30 a 50%), seguida de outras como escoliose (10%) ou epilepsia (6 a 7%)<sup>(7,8)</sup>.

A neurofibromatose tipo 2 é entidade clínica geneticamente diferenciada da NF1, caracterizada pela presença de *schwannoma* bilateral do nervo vestibulo-coclear. Partilha algumas manifestações em comum com a NF1, pelo que foram consideradas duas expressões da mesma condição subjacente durante décadas, mas, atualmente, sabe-se que ambas estão geneticamente ligadas a diferentes *loci*, determinando mecanismos fisiopatológicos distintos<sup>(9)</sup>.

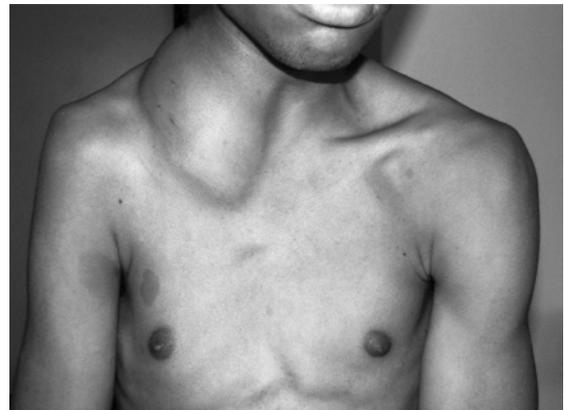
O objetivo deste estudo foi apresentar um caso grave de NF1 com resultado fatal para o paciente, chamando a atenção para o diagnóstico das possíveis complicações.

## RELATO DO CASO

Paciente do gênero masculino, 20 anos, pardo, natural da Moita, de ascendência cabo-verdiana, solteiro, desempregado. Recorreu ao serviço de urgência do hospital por massa látero-cervical direita, congênita, mas que teria aumentado consideravelmente de tamanho nos últimos 6 meses, condicionando disфонia, dificuldade na deglutição e discreta dificuldade respiratória. Referia, ainda, dor à movimentação e perda da força muscular do membro superior direito, de instalação progressiva. Referia como antecedentes patológicos conhecidos displasia congênita da tibia esquerda (submetido à correção ortopédica cirúrgica em três ocasiões), exérese de massa (não especificada) na axila direita 1 ano atrás, e exérese de outra tumefação na face interna do membro superior direito aos 6 anos de idade. Sem antecedentes familiares a salientar, nomeadamente familiares em primeiro grau com história similar. Ao exame físico, salientava-se

massa tumoral na região cervicotorácica direita com cerca de 20cm de comprimento por 10cm de largura, estendendo-se desde o ângulo da mandíbula até ao opérculo torácico, condicionando deslocamento da clavícula de seu local anatómico, de consistência elástica, pseudomóvel, dolorosa à palpação e à movimentação do membro superior direito, com pele suprajacente e circundante com características conservadas (Figura 1).

O morfotipo do paciente caracterizava-se por estrutura óssea dismórfica, com escoliose, membro inferior esquerdo valgo e massa muscular pouco desenvolvida. A nível cutâneo, salientavam-se múltiplas manchas café com leite, uma no membro inferior esquerdo com 6x4cm, outra na axila direita medindo 5cm de maior diâmetro, duas no abdome com cerca de 4cm (Figura 2), duas no dorso com 2cm, e outras muitas de menor tamanho, dispersas pela superfície corporal; apresentava ainda área de hipertricose sobre mancha café com leite com 10cm de comprimento na face posterior do membro superior direito (Figura 3); duas cicatrizes queiloideanas na face interna do membro superior direito e axila homolateral, correspondendo às supraditas exéreses cirúrgicas; um nódulo subcutâneo no cotovelo direito e presença de efélides em ambas axilas (Figura 4). Sem outros achados patológicos no restante exame objetivo.



**Figura 1.** Massa cervical e aspeto geral do paciente, mostrando assimetria dos membros superiores.



**Figura 2.** Mancha café com leite no abdome com cerca de 4cm.

O paciente foi internado no serviço de Medicina Interna para investigação etiológica, sendo levantada, à entrada, a hipótese diagnóstica de NF1. Realizou, entre outros exames complementares de diagnóstico, tomografia computadorizada cervical e torácica para caracterização imagiológica, que mostrou extensão da massa até o hilo pulmonar direito, apresentando centro necrótico. Posterior ressonância magnética cervicotorácica, junto da arteriografia da crossa da aorta e troncos supra-aórticos, revelou íntimo contato da massa com o plexo braquial, artéria subclávia e orifícios de junção de C7 e D1. Com o objetivo específico de confirmação diagnóstica, foi pedido exame oftalmológico com lâmpada de fenda, que revelou múltiplos nódulos de Lisch na íris em ambos os olhos (Figura 5). A ressonância



**Figura 3.** Área hipertrícótica sobre mancha café com leite com cerca de 10cm.

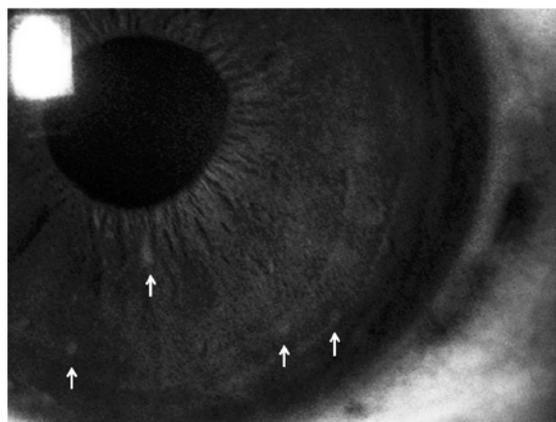


**Figura 4.** Efélides (sardas) axilares.

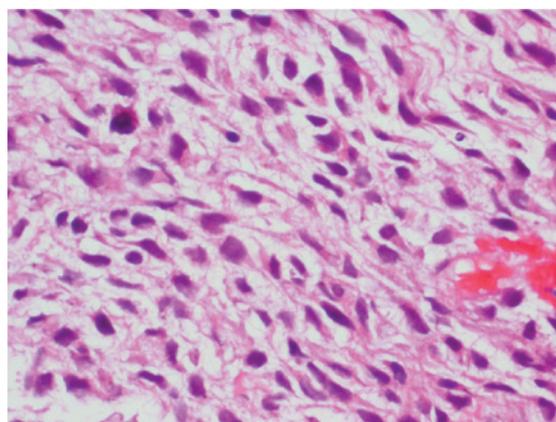
magnética nuclear craneiocefálica e orbitária permitiu excluir a presença de schwannoma do VIII par, bilateralmente, fazendo o diagnóstico diferencial da neurofibromatose tipo 2, quer a presença de gliomas óticos. O resultado histopatológico da biópsia guiada por tomografia computadorizada da massa veio acrescentar-se ao da peça excisada no ano anterior, em outro hospital da região, e ao qual conseguimos ter acesso, sendo ambos positivos para proteína S-100 e compatíveis com a hipótese de neurofibroma (Figura 6).

Perante tais resultados, foi estabelecido o diagnóstico de NF1 (doença de Von Recklinghausen) com base nos seguintes critérios diagnósticos: mais de 6 manchas café com leite >1,5cm; duas biópsias, de locais distintos, compatíveis com neurofibroma; displasia óssea tibial congênita; efélides axilares e múltiplos nódulos de Lisch na íris.

Entretanto, houve agravamento progressivo da dor neurogênica e paresia do membro superior direito, acompanhados de diminuição da amplitude do pulso radial e anidrose da mão. Esse quadro clínico, juntamente dos achados imagiológicos, tornou perentória a abordagem cirúrgica da neoplasia, sendo necessária



**Figura 5.** Múltiplos nódulos de Lisch (setas) visualizadas com lâmpada de fenda.



**Figura 6.** Hematoxilina-cosina (40x10) mostrando neurofibroma com celularidade moderada e mitose

a colaboração multidisciplinar da Cirurgia Torácica, Cirurgia Vascular, Neurocirurgia e Otorrinolaringologia. No intraoperatório, verificou-se que a massa englobava a veia jugular interna direita, que foi laqueada; artéria subclávia, que foi seccionada e reconstruída com prótese de politetrafluoroetileno (PTFE); e plexo braquial. A intervenção prolongou-se por mais de 7 horas e o pós-operatório por 24 dias. O resultado histopatológico definitivo foi de neurossarcoma de alto grau, vindo o paciente a falecer 6 meses depois, no contexto de complicações hemorrágicas.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico da NF1 assenta-se em critérios clínicos firmes que se têm mantido invariáveis há 25 anos. As manifestações cutâneas são particularmente características e úteis no diagnóstico, sobretudo quando a proliferação de neurofibromas visíveis na superfície corporal é discreta, como no caso apresentado. As manchas café com leite constituem a manifestação clínica mais frequentemente associada aos neurofibromas, estando presentes em mais de 99% dos casos<sup>(7)</sup>. Por se tratar de tumores da bainha dos nervos periféricos, a positividade para o marcador imunohistoquímico S-100 é característica<sup>(10)</sup>.

Os nódulos de Lisch são hamartomas da íris presentes em 90 a 95% dos afetados por NF1, tornando-se visíveis ao biomicroscópio ocular, a partir do 4º ano de vida. As efélides, comumente conhecidas como sardas, surgem em cerca de 85% dos pacientes, sendo muito características e sugestivas dessa condição<sup>(7)</sup>.

Cerca de dois terços dos afetados sofrem apenas formas ligeiras da doença<sup>(11)</sup>, mas os neurofibromas plexiformes constituem uma eventual complicação frequente (30 a 50%), sendo causa de morbidade significativa ao provocar infiltração de estruturas adjacentes. Sua remoção cirúrgica constitui frequentemente um desafio, devido à sua natureza muito vascularizada e ao envolvimento de múltiplos nervos, com riscos colaterais como hemorragias graves ou paralisias. Os tumores malignos são pouco frequentes e sua média de idade de apresentação são os 28 anos<sup>(12)</sup>. Não existem casos reportados de malignização no caso de tumores cutâneos, sendo pouco frequente nas lesões subcutâneas e plexiformes (8 a 13%)<sup>(13)</sup>.

Além da malignização tumoral, o caso apresentado caracteriza-se por preencher quatro dos seis critérios diagnósticos do NIH, com uma apresentação clínica exuberante, muito rica do ponto de vista semiológico. Uma curiosidade da história clínica é o fato do próprio paciente e de sua família desconhecerem, previamente à internação, o diagnóstico da doença de base.

## CONCLUSÃO

A neurofibromatose tipo 1 é doença rara de diagnóstico eminentemente clínico, estabelecido habitualmente em idade pediátrica. Seu diagnóstico tardio não é frequente, constituindo

um desafio no exercício da propedêutica clínica. O aparecimento de muitas das manifestações da NF1 depende da idade, sendo que aproximadamente 90% dos indivíduos têm 2 ou mais critérios diagnósticos aos 6 anos de idade, 97% aos 8 anos e o 100% aos 20 anos<sup>(12)</sup>. Essa circunstância deu a oportunidade da equipe médica de diagnosticar uma doença de Von Recklinghausen *de novo* num indivíduo de 20 anos. Estima-se que a esperança de vida dos afetados de neurofibromatose 1 seja 15 anos menor que a da população geral<sup>(14)</sup>, fazendo-se indispensáveis a vigilância constante e o seguimento evolutivo das manifestações dessa doença.

## REFERÊNCIAS

1. Crump T. Translation of case reports in Uber die multiplen Fibrome der Haut und Ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen by F. v. Recklinghausen. *Adv Neurol.* 1981;29:259-75.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. *Neurofibromatosis.* 1988;1(3):172-8.
3. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet.* 1996;33(1):2-17.
4. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel MJ, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2010;31(6):E1506-18.
5. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44(2):81-8.
6. Zhu Y, Romero MI, Ghosh P, Ye Z, Charnay P, Rushing E, et al. Ablation of NF1 function in neurons induces abnormal development of cerebral cortex and reactive gliosis in the brain. *Genes Dev.* 2001;15(7):859-76.
7. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics.* 1992;90(6):924-7.
8. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(1):2-7.
9. Evans DG, Sainio M, Baser ME. Neurofibromatosis type 2. *J Med Genet.* 2000;37(12):897-904.
10. Weiss S, Langloss J, Enzinger F. Value of S-100 protein in the diagnosis of soft tissue tumors with particular reference to benign and malignant Schwann cell tumors. *Lab Invest.* 1983;49(3):299-308.
11. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet.* 1993;53(2):305-13.
12. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000;105(3 Pt 1):608-14.
13. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2002;39(5):311-4.
14. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using US death certificates. *Am J Hum Genet.* 2001;68(5):1110-8.

# Aspectos atuais da doença reumática

## *Current aspects of the rheumatic fever*

Lurildo R. Saraiva\*

Recebido da Disciplina de Cardiologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brasil.

### RESUMO

O autor faz revisão sobre a Doença Reumática, frente à sua permanência nas regiões mais pobres do país. Da análise da tríade produtora da enfermidade, discute aspectos ligados aos aspectos imunitários envolvidos, a possibilidade de cepa estreptocócica de grande virulência na gênese de formas graves e, sobretudo, aspectos ligados à pobreza e ausência de saneamento nos locais em que vivem os enfermos. Sob o ângulo clínico, mostra a contradição entre “aspectos atuais da doença”, quando eles apenas reproduzem a apresentação que existia nos países centrais nos séculos 18 e 19. Enfatiza a relevância do uso do Ecodopplercardiograma no estudo de populações, o que depõe por prevalência bem maior que estudos realizados apenas com o estetoscópio. Salienta a supremacia da prevenção da doença e a necessidade que seja ela incluída entre as doenças negligenciadas, na base de políticas de combate a essas enfermidades.

**Descritores:** Febre reumática; Streptococcus; Cardiopatia reumática; Insuficiência cardíaca; Fatores socioeconômicos

### ABSTRACT

The author's review of the Rheumatic Fever, outside his persistence in the poorest regions of the our country. Analysis of the epidemiological triad of the disease, the aspects immunological are argued, also the possibility of large strain streptococcus virulence in the genesis of serious issues and especially the relevance of the poverty and lack of sanitation in places where the sick live. Under the clinical angle shows the contradiction between “current aspects of the disease” when they merely reproduce the presentation that existed in the central countries in the 18th and 19th centuries. Emphasizes

the importance of using Doppler echocardiogram in study populations, which argues for much greater prevalence than studies only with the stethoscope. Underlines the primacy of disease prevention and the need to be included it among the neglected diseases, on the basis of policies to combat these diseases.

**Keywords:** Rheumatic fever; Streptococcus; Rheumatic heart disease; Heart failure; Socioeconomic factors

### INTRODUÇÃO

Melhor designada Doença Reumática (DR), segundo Dé-court<sup>(1)</sup>, vez que o aspecto febril é muitas vezes pouco relevante nas recorrências, mesmo se observando declínio da incidência e aumento da prevalência, de acordo com estudos de populações por técnica ecodopplercardiográfica em quase todas as regiões do mundo, entre nós permanece moléstia de relevo. Os aborígenes australianos albergam a maior incidência do mundo, alcançando até 650 casos/100.000 pessoas<sup>(2)</sup>.

É verdade que apesar da queda no surgimento de casos novos nos vários Serviços Médicos da Cidade do Recife, em crianças e adolescentes que procedem do interior do Estado, ou de áreas carentes da Capital, são vistos ainda casos de notável gravidade<sup>(3)</sup>.

Mesmo não ocorrendo entre nós DR aguda em número expressivo de crianças (comunicação pessoal\*), na idade adulta, pelo contrário, a cardiopatia reumática responde por 40% das nossas cirurgias cardíacas. Há, como que, entre esses dois extremos, a ocorrência de cardite reumática não reconhecida, talvez de natureza subclínica<sup>(4)</sup>.

A apresentação da doença costuma ser a mesma registrada em livros de texto, mas, em doentes internados, com quadro muito grave do surto inicial ou recorrente, há aspectos que remontam a formas diagnosticadas em países centrais no início do século XX.

### Epidemiologia

De acordo com a tríade produtora da doença – Estreptococia da orofaringe, condições de moradia e hereditariedade<sup>(5)</sup> – percebe-se que menos da metade dos enfermos não refere faringite ou amigdalite prévia. Mesmo assim, em algumas crianças, paradoxalmente, os valores sanguíneos de antiestrepolisina O alcançam níveis muito altos<sup>(3)</sup>.

\* Universidade Federal de Pernambuco; Hospital das Clínicas, Recife, Pernambuco, Brasil.

Data de submissão: 07/01/2014 – Data de aceite: 30/01/2014

Conflitos de interesses: não há

#### Endereço para correspondência:

Lurildo R. Saraiva

Estrada do Arraial, 2.405, Apto. 704 – Tamarineira

CEP: 52051-380 – Recife, PE, Brasil

E-mail: lurildocleao@hotmail.com

Tels: 55 (81) 2126-3524; 55 (81) 9964-8395

São procedentes de favelas ou do meio rural, de comunidades pequenas, em casas sem saneamento básico, de famílias numerosas, onde se desconhece habitualmente o que é “febre reumática”, com evolução do quadro de modo silencioso e eclosão súbita e explosiva da enfermidade.

São os que chamamos “formas rurais da DR”, cujas manifestações clínicas incluem, por vezes, a anasarca, reconhecida por Bouillaud em um dos 20 doentes, que estudou na sua Tese de Doutorado, em Paris<sup>(6)</sup> no século 19. Nesses doentes é habitual a presença de insuficiência mitral grave, levando ao que Grinberg\* denomina “Insuficiência cardíaca insuficiência mitral-dependente”.

Frequentemente, não se pode denominar “domicílio” o local em que sobrevivem os enfermos, são construções extremamente humildes de alvenaria, ou mesmo de papelão, ou o que chamam de “vãos”, e pela pequenez do espaço, dormem vários irmãos em um mesmo leito (Figura 1), o que favorece, sobremaneira, as recorrências da doença, contrariando as recomendações antigas, feitas nos quartéis em que se hospedavam soldados norte-americanos, antes de irem ao palco da Segunda Grande Guerra, na Europa<sup>(5)</sup> para coibir a elevada incidência de casos de DR aguda, com o afastamento dos leitos.

Não é incomum a ocorrência de mais de um caso no seio de famílias numerosas, ou em residências próximas. Recentemente, vimos um menino de 10 anos, residente em cidade da Região Metropolitana do Recife, com quadro febril, portador de insuficiência mitral moderada aguda, com inúmeros nódulos subcutâneos nos membros (Figura 2), morando em rua com quatro enfermos em residências circunvizinhas: o garoto brincava cotidianamente com duas delas.

E temos duas famílias, uma, com três irmãos portadores de cardiopatia reumática, em cidade próxima à capital, outra, com três irmãos com Coreia de Sydenham, no bairro da Várzea, em Recife.

E dado importante: a renda familiar per capita mensal está aquém de dois salários mínimos, o que acarreta situação socioe-



**Figura 2.** Múltiplos nódulos subcutâneos, encontrados no dorso e dedos da mão esquerda, em menino de 10 anos de idade, oriundo da periferia da capital. Portador de insuficiência mitral moderada

conômica aflitiva, dentro do panorama em que se situa o nosso país como um dos mais desiguais do mundo, apesar de ser a sétima economia do Mundo Capitalista (?)

Como marcador genético de susceptibilidade à moléstia, não conseguimos reproduzir em Pernambuco<sup>(7)</sup>, no estudo sorológico HLA-DR de 55 crianças e adolescentes, o que viram Guilherme et al.<sup>(8,9)</sup> em São Paulo, indicando os loci DR-7 e DR-53 como pertinentes à DR.

Parece que a técnica mais elaborada, com o estudo do DNA, confirmou a observação desses autores paulistas, e tudo leva a crer que o locus DR-7 seja o mais frequente na enfermidade, no mundo todo, segundo informação recente<sup>(2)</sup>. Da interação entre células apresentadoras de antígenos e linfócitos CD4 ativados, há produção de interleucinas 10, 17 e 23 na valva afetada, levando-a ao processo fibrótico característico, e a grande produção de interleucina 4 na intimidade do músculo cardíaco, moduladora da atividade inflamatória, justificaria a pouca expressividade da participação miocárdica na doença, segundo Guilherme e Kalil<sup>(9)</sup> bem como a sua menor produção no tecido valvar facilitaria a fibrose.

Outra proteína localizada no cromossoma 6, próximo aos genes HLA-DR, é o “fator de necrose tumoral-alfa”, que é associado à DR aguda e à cardiopatia valvar, e altos níveis do fator “mannose-binding lectine” (MBL) é encontrado no soro de pacientes com lesão mitral reumática, notadamente na estenose mitral, bem menos intenso nos enfermos que têm lesão aórtica isolada<sup>(2,9)</sup>.

Se é quase um dogma em Cardiologia, que apenas as estreptocócias da faringe, ou os de todo o anel de Waldeyer<sup>(1)</sup>, são responsáveis pela irrupção da DR, vários trabalhos oriundos da Austrália passam a aceitar o impetigo cutâneo como produtor da moléstia<sup>(10,11)</sup>. De fato, nesse país, é menos frequente a amigdalite estreptocócica prévia nos reumáticos, havendo, pelo contrário, alta incidência de estreptococia cutânea (impetigo), bem como elevação mais proeminente e frequente no sangue deles dos níveis de anti-dexoxirribonuclease B, do que os de anti-estreptolisina O (AEO), esses, estimulados, sobretudo, pelos es-



**Figura 1.** Residência de criança reumática em bairro popular do Recife. A menina da esquerda teve três surtos reumáticos e submeteu-se a duas cirurgias cardíacas, com o implante de biopróteses mitral e aórtica. Os três irmãos dormem juntos no mesmo leito

\*Grinberg M. Comunicação pessoal

treptococos da garganta. E os portadores sadios de estreptococo beta-hemolítico no orofaringe são bem mais escassos nesse país. É um dado ainda muito controverso em Cardiologia.

## Aspectos clínicos

### Gerais

Os critérios de Jones<sup>(1)</sup> continuam sendo úteis no diagnóstico da DR ativa. Há processo de revisão atual desses critérios no American Heart Association, segundo comunicação pessoal\*, face à introdução da ecodopplercardiografia e o reconhecimento recente da cardite subclínica<sup>(4)</sup>.

A palidez, a perda de peso e a anorexia costumam ser habituais. Há pouco tempo, vimos menino de 14 anos, com febrícula, palpitações arrítmicas e acentuada palidez cutânea (Figura 3), havendo no eletrocardiograma (ECG) presença de bloqueio AV variável, com ecocardiograma bidimensional, revelando insuficiência mitro-aórtica leve. Nessas manifestações gerais, há situações mais raras em que a atenção do médico é desviada para órgãos digestivos, eis que crianças comparecem com dor abdominal intensa e febre, sem sinais de irritação peritoneal, até que na evolução do quadro clínico se ouve sopro cardíaco ou arritmia cardíaca, ou há elevação dos títulos de AEO, podendo-se suspeitar e firmar o diagnóstico posterior de cardite reumática aguda.

### Cardíacos

Das crianças e pré-adolescentes reumáticos vistos no Instituto Médico Infantil Fernando Figueira de Pernambuco (IMIP)<sup>(3)</sup>, 25% são internadas com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) significativa, inclusive em edema agudo de pulmão (Figura 4), por surto recorrente, ou na rara anasarca, condição muito antiga, descrita na DR aguda<sup>(6)</sup>.

Evoluem para síndrome de baixo débito cardíaco muitas vezes, e o manuseio cirúrgico, sobretudo da valva mitral insuficiente, é obrigatório e salvador de vidas. Há precedência de



**Figura 3.** Adolescente de 14 anos, com queixas de febre baixa e palpitações arrítmicas. ECG com bloqueio atrioventricular (BAV) variável e ecodopplercardiograma mostrando insuficiência mitral e aórtica leve. Notar a acentuada palidez de pele

\*Kaplan ED, 2013. Comunicação pessoal.

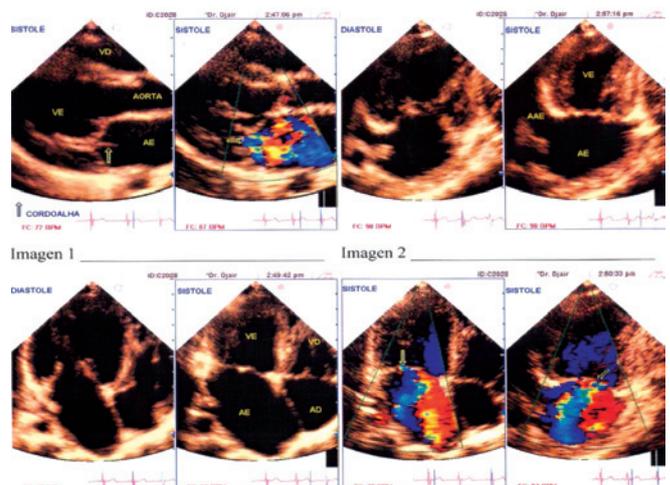
febre, em geral moderada, e artrite de grandes articulações, itinerante, ou aditiva, porem acontece também entre nós o acometimento de pequenas articulações, e de coluna cervical ou lombossacra, de forma curiosa.

Os movimentos coreicos, sobretudo em meninas, não são tão habituais, como nos aborígenes australianos<sup>(11)</sup>, ali com frequência de 25%, sendo notados em cerca de 10 a 12% dos nossos doentes.

Considerada outrora um dado raro na cardite reumática aguda, a ruptura de cordoalhas tendíneas da valva mitral, de forma algum é incomum (Figura 5), o que vem em agravo ao



**Figura 4.** Edema agudo de pulmão. E.B.B., masculino, 13 anos, procedente da zona rural de Pernambuco, em surto inicial de DR aguda, tendo artrite itinerante e insuficiência mitral importante. IMC com - 3 escores Z, 35.000 leucócitos no sangue periférico, níveis de AEO normais. Evolução: choque cardiogênico (Cortesia: Dra. Cleusa L. Santos, IMIP, Recife, PE)



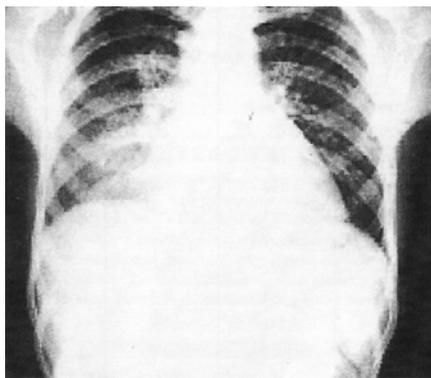
**Figura 5.** Menino de 9 anos de idade, procedente da favela “Beira do Rio”, Recife. Febre, artrite e dispneia progressiva. Níveis de antiestreptolisina O normais. Ecocardiograma mostrando insuficiência mitral e ruptura de cordoalha tendínea (seta) no primeiro surto reumático

distúrbio hemodinâmico já presente, ou o produz. E a controvertida pneumonite reumática<sup>(12,13)</sup> comparece entre nós ainda (Figura 6), em pacientes com ICC que para alguns decorreria de mera congestão venocapilar pulmonar, o que Décourt<sup>(1)</sup> nunca aceitou. Como Ephrem<sup>(12)</sup> sugeriu, a agressão pulmonar se faz habitualmente no terço inferior do pulmão direito por infiltrado alveolo-intersticial, e a suspeita clínica decorre da presença de tosse seca ou produtiva, dor pleurítica, hemoptise e atrito pleural<sup>(13)</sup>.

Na cardite subclínica, bem estudada no nosso meio por Santos<sup>(14)</sup>, em menores com artrite e/ou coreia, com ausculta cardíaca silenciosa, a apresentação clínica da enfermidade se faz como uma micro-expressão da DR aguda, vale dizer, há características clássicas da doença, mas com agressão valvar discreta. Certos dogmas em Medicina, como o de que os nódulos subcutâneos caracterizariam formas graves da DR são derrubados, pois há ocorrência desses nódulos de Meynert nessa forma cardíaca discreta da DR aguda: em análise de 20 enfermos, a autora encontrou duas crianças com eles.

Curiosamente, ainda surgem doentes com ascite (Figura 7), tratados durante anos como portadores de hepatopatia crônica descompensada, mas, em verdade, portadores de grave cardiopatia valvar, dentro daquilo que Décourt chamou “surto monocíclico”<sup>(1)</sup>, pois nunca receberam sequer uma injeção de penicilina.

A estenose mitral (EM) juvenil, de caráter maligno, descrita há anos na Índia<sup>(15)</sup>, referida recentemente na Etiópia<sup>(16)</sup>, com alta prevalência em menores de 10 anos (26,5%), ainda é vista. O aspecto maligno decorre da instalação rápida do processo obstrutivo valvar, abaixo dos 20 anos de idade, em cuja gênese compõem o não reconhecimento do surto primevo da DR aguda e a falta de profilaxia secundária. Há meses, foi internado em nosso Serviço, rapaz de 22 anos, do meio rural, viciado em *crack*, em novo surto reumático, dentre vários que tinha tido, agora com pneumonia reumática: tinha área mitral de 0,6cm<sup>2</sup> e padrão eletrocardiográfico de sobrecarga ventricular direita, com inversão da ativação septal, indicando grave hipertensão arterial pulmonar.



**Figura 6.** Radiografia do tórax, com infiltrado alveolo-intersticial, no lobo inferior direito, compatível com pneumonia reumática. Rapaz de 14 anos, no segundo surto, com artrite nos joelhos e tornozelos. Dor torácica, tosse seca e atrito pleural. Portador de insuficiência mitro-aórtica, com QTc longo no ECG. Leucocitose 16.338/mm<sup>3</sup>

### Outros dados clínicos

A coreia de Sydenham atinge cerca de 12% dos nossos enfermos, sobretudo, meninas<sup>(7)</sup>. Todas as características inerentes à síndrome estão presentes, assim, distúrbios da fala e da escrita, ansiedade, insônia, movimentos incoordenados dos membros ou de um hemicorpo (“hemicoreia”), e certa tendência a comportamento obsessivo. Uma peculiaridade regional: é relativamente frequente a conjunção artrite de grandes articulações, cardite e coreia, na eclosão do surto!

Quanto ao eritema marginado é raro de acordo com a literatura. Mas, há um dado muito interessante: tivemos uma adolescente que, sob o uso irregular da penicilina, periodicamente apresentava em diversas partes do corpo a lesão cutânea, como se fora uma forma rara de recorrência.

### Laboratoriais

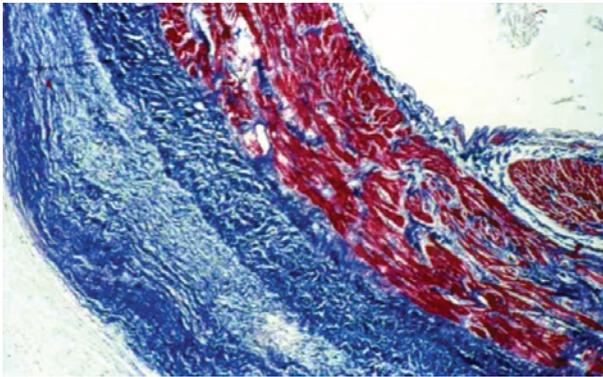
Dado de extremo relevo é o encontro, por vezes, de acentuada leucocitose (30 a 35.000/mm<sup>3</sup>) contradizendo o que está firmado em literatura médica, qual seja o aumento de leucócitos no sangue periférico, em portadores de DR aguda costuma ser discreto, como também a queda da hemoglobina<sup>(3)</sup>. Disto decorre, muitas vezes, a grande dificuldade do diagnóstico diferencial entre DR aguda e endocardite infecciosa (EI), em crianças com febre alta, pálidas, em ICC, com alteração significativa das provas de atividade inflamatória e sopros cardíacos intensos, com ecodopplecardiograma destacando insuficiência valvar mitral e/ou aórtica, em válvulas muito espessas. Nesses enfermos, não há resposta clínica ao uso de antibióticos úteis à possível infecção valvar por *St. Aureus*, considerando a gravidade da doença. E a suspeita da verdadeira causa reumática para o quadro grave se faz por dados epidemiológicos, hemoculturas persistentemente negativas, ou elevação dos níveis de AEO, ou o eventual encontro de bloqueio AV do primeiro grau, não explicável por extensão de possível infecção de valva aórtica ao sistema específico de condução, se fora EI.

Um aspecto que no nosso meio vem de encontro ao que a literatura médica tem dito é o da “participação miocárdica na



**Figura 7.** Ascite em paciente reumático de 40 anos, tratado como hepatopata crônico. No ECG, crescimento das quatro câmaras cardíacas, e no eco, presença de dupla lesão mitral e insuficiência aórtica. Nunca usou penicilina, admitindo-se a perenidade de um único ciclo reumático<sup>(1)</sup>

cardite reumática aguda”, mercê de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica normais<sup>(17,18)</sup> e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo até exacerbada, por vezes<sup>(3,7)</sup>. Mas, há quarenta anos, Lira et al.,<sup>(19)</sup> já evidenciavam a presença de miocardite reumática, ainda detectada em anos recentes, dentro do que chamam “miocardiopatia fibrótica”, com extensas faixas de fibrose na intimidade do músculo cardíaco (Figura 8), e fibrose intensa é um apanágio da DR entre nós, mesmo se observando



**Figura 8.** Adolescente de 18 anos, na vigência do terceiro surto reumático, quando implantou biopróteses mitral e aórtica pela segunda vez. Faleceu meses depois em baixo débito cardíaco. Fragmento de auriculetta esquerda: observam-se bloco de intensa fibrose subendocárdica (tricômico de Masson, azul) e miocardite intersticial moderada, com fibrose. (HE aprox. 250 x)

raramente válvulas cardíacas delgadas, semelhantes às que verificaram Marcus et al., na África do Sul<sup>(20)</sup>, em forma peculiar de insuficiência mitral. Observações recentes de Sepulveda et al.,<sup>(21)</sup> em estudo por ressonância magnética, detectaram impregnação por gadolínio em áreas de miocárdio, inferindo a participação do músculo cardíaco, no estudo de 20 casos com cardite aguda.

Há ocasiões em que os níveis séricos de AEO atingem valores muito altos, maiores que 4.000 unidades Todd, o que depõe, sobretudo se há grande leucocitose, por presença de cepas bacterianas muito agressivas, que ocorreriam em todo o Estado de Pernambuco<sup>(3)</sup>.

Com respeito ao eletrocardiografia (ECG) confirma-se o que Décourt<sup>(22)</sup> aventou em 1949 de que haveria propensão a que os reumáticos tivessem QTc alongado, quando comparados ao que se vê em crianças hígdas, inclusive na cardite subclínica<sup>(14)</sup>. QTc aumentado é encontrado em um quarto das crianças reumáticas no nosso meio, valor mais expressivo que o alongamento do intervalo PR, em torno de 12%<sup>(23)</sup>. Não é incomum que os dois indicadores eletrocardiográficos se apresentem elevados no mesmo doente, a indicar a certeza de DR aguda, por nódulos de Aschoff ativos, na intimidade do apêndice atrial esquerdo (Figura 9). A dispersão do intervalo QTc esteve aumentada em nossos doentes agudos<sup>(24)</sup>, cuja explicação não é de todo plausível, mas sendo maior quanto mais grave a lesão valvar.

As arritmias cardíacas podem acontecer, notadamente, a dissociação AV, bloqueios AV de graus variáveis e extrassístoles<sup>(25)</sup>. Como o QTc se eleva, há possibilidade de “torsades des pointes”, descrita há algum tempo<sup>(26)</sup>. E já vimos bloqueios divisionais



**Figura 9.** Mulher com dupla lesão mitral e dispneia progressiva. Implantada bioprótese mitral, após a alta hospitalar, entrou em insuficiência cardíaca. Observam-se no ECG, BAV do primeiro grau, extrassístoles supraventriculares e QTc longo. Fragmento de auriculetta esquerda revelou: (A) nódulos de Aschoff ativos e (B) infiltração linfocitária intensa no endocárdio (HE aprox. 250x)

do ramo esquerdo alternantes<sup>(27)</sup> em adolescente de 14 anos, com grave agressão cardíaca, e a “fragmentação” dos complexos QRS pode ser detectado em extrasístoles originadas do ventrículo direito, em doente com anasarca, depondo pela presença de fibrose miocárdica<sup>(3,28)</sup>. Curiosas são as ondas U negativas, nas derivações precordiais esquerdas com sinais de sobrecarga ventricular esquerda, como se o processo mórbido cardíaco bem recente já fosse crônico<sup>(3)</sup>.

Sobre os nódulos de Aschoff, devemos reconhecer, como em outras regiões, que podem existir em pacientes afastados anos do surto inicial reumático, a indicar a perenidade da inflamação no tecido cardíaco, confirmando-se o que o estudo imunitário demonstra: a DR é doença autoimune sem cura<sup>(1)</sup>.

### Aspectos ecodopplercardiográficos

Na DR aguda, o estudo ecodopplercardiográfico (ECO) merece atenção especial por sua relevância na detecção da cardite reumática e das suas complicações<sup>(29)</sup>. Um dado comum, mas de real interesse, que permite supor etiologia reumática para o processo mórbido é a presença de pequeno derrame pericárdico. No paciente com valvopatia identificada, a chave diagnóstica para sugerir lesão de etiologia reumática é observar o aspecto estrutural da valva. Dependendo da faixa etária e do tipo de lesão, o diagnóstico diferencial fica difícil. Distinguir uma lesão aórtica em valva aórtica bicúspide calcificada ou lesão senil, ou uma dupla lesão mitral degenerativa, com calcificação do anel, que está se tornando mais frequente com o aumento da longevidade, representa uma dificuldade.

De qualquer forma, em crianças, adolescentes ou adultos jovens, o espessamento valvular e a abertura em domo (fusão comissural) são aspectos bastante sugestivos de etiologia reumática. Na lesão mitral regurgitante, o espessamento e pouca mobilidade da lâmina posterior é um achado frequente. Para a valva aórtica, espessamento focal ou irregular, defeito de coaptação, restrição à movimentação do folheto e prolapso valvular são critérios válidos, segundo o *World Heart Federation*<sup>(29,30)</sup>.

O ECO traz informações, que associadas ao quadro clínico, permite o diagnóstico da cardite. A presença de lesões regurgitantes, especialmente envolvendo as valvas mitral e/ou aórtica, é a evidência mais encontrada de cardite subclínica.

Os critérios da regurgitação mitral patológica são: 1) jato regurgitante no átrio esquerdo maior que 1cm em dois planos ou, pelo menos, maior que 2 cm em um plano; 2) refluxo holossistólico, detectado com o doppler pulsátil, contínuo ou modo M colorido; 3) velocidade máxima do fluxo maior ou igual a 3m/s na protossístole.

Para a regurgitação aórtica: 1) comprimento do jato na via de saída do ventrículo esquerdo a partir da *vena contracta* maior que 1cm em pelo menos um plano; 2) refluxo holodiastólico; 3) velocidade máxima do fluxo maior ou igual a 3m/s na protodiástole<sup>(31)</sup>.

Para Saxena et al.,<sup>(4)</sup> “no presente, não sabemos a história natural da doença cardíaca reumática subclínica. Sabe-se que os doentes que têm um episódio de DR aguda encontram-se em alto risco para recorrências da moléstia e para progressão da cardiopatia reumática”.

### Aspectos profiláticos

As “Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática”<sup>(32)</sup> expõem claramente o consenso de *experts* do nosso país sobre a enfermidade. A penicilina benzatina continua sendo a droga de eleição no combate à estreptococia e às recorrências da DR, desde que, após 70 anos da sua descoberta, até o momento, não se verificou resistência ao antibiótico por parte de qualquer cepa do *Streptococo* beta-hemolítico, o que vem em benefício das comunidades carentes, onde a doença se assesta com maior intensidade, pois é um antibiótico ainda barato, na nossa sociedade tão desigual.

Como há possibilidade que a cardite subclínica possa evoluir para formas indiscutíveis de cardiopatia reumática<sup>(33)</sup>, a despeito do que dizem Saxena et al.,<sup>(4)</sup> seria aconselhável a prevenção secundária da DR nesses enfermos, fato ainda em discussão em literatura.

Um dado singular, de alta relevância no nosso meio, é o que Carapetis<sup>(34)</sup> chama “Prevenção primordial” da DR, qual seja, residir em lares dignos (“housing”), de boa qualidade, em ruas saneadas, do que ainda estamos muito distantes.

A procura de uma vacina para a DR mostra resultado animador, que estaria próximo, segundo grupo brasileiro que trabalha intensamente neste propósito<sup>(9)</sup>.

### Crítérios de cura e de alta dos enfermos

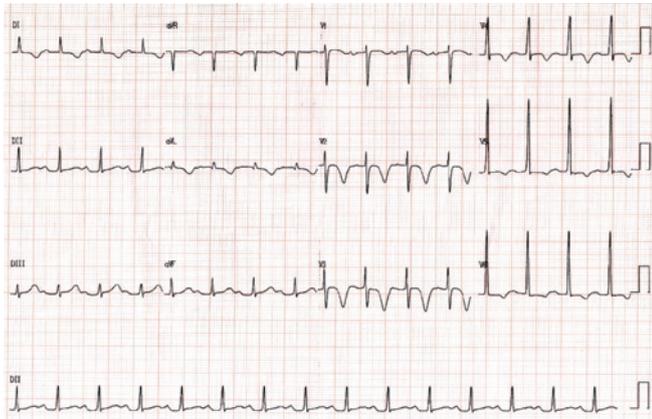
É consensual de que não há “cura” pra a DR: ocorrendo a doença, o seu mecanismo autoimune se mantém perene ao longo da vida, como depôs Décourt<sup>(1)</sup> há vários decênios. Um aforismo famoso de Bouillaud<sup>(6)</sup> é o de que, “uma vez reumático, sempre reumático”. Os trabalhos de Guilherme et al.,<sup>(8,9)</sup> mostraram a razão disso, a DR é doença autoimune incurável!

É este aspecto é tão característico, que muitas vezes a possibilidade de surto recorrente após o manuseio cirúrgico de valva enferma não é lembrado, e procede-se à alta hospitalar precocemente. Exemplo é o ECG anexo (Figura 10), obtido de mulher operada de 48 anos, que teve alta de Serviço de Cirurgia Torácica local, com febrícula e astenia. O traçado mostrou QTc e Intervalo PR longos: tinha a doente elevação dos títulos de AEO (468uT) e a Proteína C reativa também se encontrava aumentada (7mg/dL, valor normal 0,5mg/dL), portanto, encontrava-se em surto recorrente não diagnosticado, talvez, pelo pouco valor que é dado à eletrocardiografia em anos recentes.

### Doença reumática e transição epidemiológica

Devemos lembrar que a persistência da DR aguda no país é um exemplo da “Transição Epidemiológica”<sup>(35)</sup> que aqui ocorre semelhante a que se verifica no México, e que permite aos enfermos pobres, vítimas de um modelo econômico excludente, conviverem com males típicos da escassez e da pobreza, com outros, inerentes às nações ricas, como a obesidade infantil, que cresce entre nós, assustadoramente, maculando o avanço obtido no combate à desnutrição calórico proteica.

Que razões presidem a persistência da DR e da cardiopatia reumática no mundo em desenvolvimento? Para Kumar et al.,<sup>(5)</sup> são quatro as condições responsáveis:



**Figura 10.** Mulher de 48 anos, submetida ao implante de bioprótese mitral. Após alta, queixou-se de cansaço e febre baixa. No ECG, percebem-se intervalo PR aumentado (260ms) e QTc alongado (0,464s). Os níveis de antiestreptolisina O (464UI/dL) e da proteína C reativa (7mg/dL) eram elevados. Atividade reumática

- diagnóstico e tratamento inadequados da faringite estreptocócica;
- urbanização rápida com consequente “overcrowding” e disseminação de cepas virulentas;
- primeiro episódio da DR não reconhecido clinicamente, protelando-se o início da profilaxia secundária;
- profilaxia secundária não estimulada, com frequentes recorrências da doença nos enfermos.

Para Kumar e Tandon<sup>(33)</sup>, “domicílios não higiênicos propiciam a permanência do estreptococo no meio ambiente”, o que poderia explicar a gravidade dos casos agudos procedentes do meio rural<sup>(3)</sup>.

Enfim, não se compreende que a DR aguda não seja contemplada no nosso país entre as “doenças negligenciadas”, pois que nela há todos os pressupostos que caracterizam essas enfermidades<sup>(36)</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Décourt LV. Doença reumática. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 1972.
- Seckler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*. 2011;3:67-84.
- Saraiva LR, Santos CL, Ventura C, Sobral MA, Barbosa B, Parente GB, et al. A gravidade da febre reumática aguda em crianças do Estado de Pernambuco. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3 Suppl 3):e61-e64.
- Saxena A, Zühlke L, Wilson N. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease. *Issues for the Cardiology Community*. *Glob Heart*. 2013;8(3):197-202.
- Kumar RK, Rammohan R, Narula J, Kaplan EL. Epidemiology of streptococcal pharyngitis, rheumatic fever, and rheumatic heart disease. In: Narula J, Virmani R, Reddy KS, Tandon R, editors. *Rheumatic Fever*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1999. p. 41-68.
- Bouillaud JB. Nouvelles recherches sur le rhumatisme articulaire aigu en general [Internet]. Paris: Chez J - B. Baillière; 1836. 50 p. [cited 2013 Dec 21]. Available from: <http://books.google.fr/books?id=fd1jTncwTPcC&hl=fr&pg=PP9#v=onepage&q&f=false>
- Saraiva LR. Valvopatia reumática em crianças e adolescentes. Aspectos sócio-econômicos, nutricionais e clínicos e avaliação inicial dos antígenos HLA-DR. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71(3):245-46.
- Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, Snitcowsky R, Pomerantzeff PM, Assis RV, et al. Human-heart infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation*. 1995;92(3):415-20.
- Guilherme L, Kalil J. Rheumatic heart disease: molecules involved in valve tissue inflammation leading to the autoimmune process and anti-S. pyogenes vaccine. *Front Immunol*. 2013;4:352.
- McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart and the throat? *Lancet Infect Dis*. 2004;4(4):240-5. Comment in: *Lancet Infect Dis*. 2004;4(11):661.
- Parks T, Smeeters R, Steer AC. Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(2):145-53.
- Ephrem D. Rheumatic pneumonia in a 10-year-old Ethiopian child. *East Afr Med J*. 1990;67(10):740-2.
- Saraiva LR, Freire E, Carneiro RW, Saraiva Leão T, Lira V. Persistence of rheumatic pneumonia. *Trop Cardiol*. 2003;114:29-31.
- Santos CC. Aspectos clínicos e ecodopplercardiográficos de uma série de crianças em primeiro surto de febre reumática sem sinais clínicos de cardite. [Tese]. Recife, PE: Universidade Federal de Pernambuco; 2006. 48 p.
- Roy SB, Bhatia ML, Lazaro EJ, Ramalingaswami V. Juvenile mitral stenosis in India. *Lancet* 1963;2(7319):1193-5.
- Tadele H, Mekonnen W, Tefera E. Rheumatic mitral stenosis in children: more accelerated course in sub-Saharan patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13(1):95.
- Alehan D, Ayabakan C, Hallioglul O. Role of serum cardiac troponin T in the diagnosis of acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Heart*. 2004;90(6):689-90.
- Ozdemir O, Oguz D, Atmaca E, Sanli C, Yildirim A, Olgunturk R. Cardiac troponin T in children with acute rheumatic carditis. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(1):55-8.
- Lira V, Freitas D, Maciel SM. Estudo morfológico da cardiopatia reumatismal em Recife (Brasil). *An Fac Med Univ Fed Pe*. 1970; 30:145-62.
- Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country. Correlations among clinical presentation, surgical pathological findings and hemodynamic sequelae. *Ann Intern Med*. 1994; 120(3):177-83. Comment in: *Ann Intern Med*. 1994;121(1):77; *Ann Intern Med*. 1994;120(3):243-5.
- Sepulveda DL, Calado EB, Albuquerque E, Rodrigues A, Siqueira ME, Lapa C, et al. Cardiac magnetic resonance in acute rheumatic fever. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(suppl 1):O23.
- Décourt LV. A sístole elétrica ventricular: métodos de apreciação, valores normais e desvios em estados patológicos [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1949. 178 p.
- Saraiva LR, Santos CL, de Aguiar IR. The prolongation of the QT interval in acute rheumatic carditis: an enigma. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(6):e254-6.
- Remigio de Aguiar MI, Saraiva LC, Santos CL. QT dispersion predicting acute rheumatic carditis. *Cardiol Young*. 2010;20(5): 473-6.
- Zalstein E, Maor R, Zucker N, Katz A. Advanced atrioventricular conduction block in acute rheumatic fever. *Cardiol Young*. 2003; 13(6):506-8. Comment in: *Cardiol Young*. 2003;13(6):491-4.

26. Liberman L, Hordof AJ, Alfayyadh M, Salafia CM, Pass RH. Torsades de pointes in a child with acute rheumatic fever. *J Pediatr*. 2001;138(2):280-2.
27. Saraiva LR, Remigio I, Brandão S, Saraiva TB. Bloqueios divisionais do ramo esquerdo na miocardite reumática. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(5):520.
28. Pei J, Li N, Gao Y, Wang Z, Li X, Zhang Y, et al. The J wave and fragmented QRS complexes in inferior leads associated with sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Europace*. 2012; 14(8):1180-7.
29. Carapetis J, Zühlke LJ. Global research priorities in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Ann Pediatr Cardiol*; 2011;41(1):4-12.
30. Carapetis J, Zühlke L, Taubert K, Narula J. Continued challenge of rheumatic heart disease: the gap of understanding or the gap of implementation? *Glob Heart*. 2013;8(3):185-6.
31. Saxena A, Zühlke L, Wilson N. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease. *Issues for the Cardiology Community*. *Glob Heart*. 2013;8(3):197-202.
32. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretrizes brasileiras para diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93(3 Supl 4):1-18.
33. Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years. *Indian J Med Res*. 2013;137(4): 643-58.
34. Carapetis JR. Rheumatic heart disease in developing countries. *N Engl J Med*. 357(5):439-41. Comment in: *N Engl J Med*. 2007;357(5):470-6.
35. Morel CM. Doenças negligenciadas, novo perfil epidemiológico e desenvolvimento no Brasil. In: Cohn A, editor. *Saúde, cidadania e desenvolvimento*. Rio de Janeiro: Centro Internacional Celso Furtado; 2012. p. 9-20.
36. Caseiro MM. Doenças negligenciadas, algumas considerações sobre a epidemiologia e controle no Brasil. In: Cohn A, editor. *Saúde, cidadania e desenvolvimento*. Rio de Janeiro: Centro Internacional Celso Furtado; 2012. p. 21-31.

# Woman's heart – differences that make a difference

## *Doença cardíaca na mulher: porque é diferente?*

Antonio Carlos Palandri Chagas<sup>1,2</sup>, Paulo Magno Martins Dourado<sup>1</sup>, Larissa de Almeida Dourado<sup>1</sup>

Recebido do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

### ABSTRACT

In this article, we analyze the differences between women and men in the setting of coronary artery disease. The main question is whether women are at the same cardiac heart risk as men. Throughout history, the differences between men and women - in sickness and in health - have fascinated researchers and doctors. Female (XX) and male (XY) differ in their genetics. Thus, the influence of an isolated chromosome affects the expression of disease, psychosocial characteristics and behavior, and can protect or increase susceptibility to cardiac heart disease (CHD). There are lots of myths about atherosclerosis, such as that it is a disease of the wealthy, a disease of the elderly or men's disease. Nowadays, cardiovascular diseases are leading causes of death for American women. One in three women dies from heart disease. It's the number 1 killer of women, regardless of race or ethnicity. It also strikes women at younger ages than most people think, and the risk rises in middle age. In addition, two-thirds of women who have heart attacks never fully recover. Incidence of cardiac heart disease is age-dependent, in men and women. Despite the advances in treatment of atherosclerosis, several secondary prevention studies have demonstrated that drugs, mainly statins, can significantly reduce cardiovascular events, including coronary death, the need for surgical revascularization, stroke, total mortality, as well as fatal and non-fatal myocardial infarction. Primary prevention studies yielded similar results, although total mortality was not affected. Statins also induce atheroma regression and do not cause cancer. However, many unresolved issues remain, such as partial risk reduction, costs, several potential side effects, and long-term use by young patients. Statins act mainly as lipid-lowering drugs

but pleiotropic actions are also present. Healthy lifestyle, on the other hand, is effective and inexpensive and has no harmful effects. Five items are associated with lower cardiac risk both in men and women: non-smoking, body mass index (BMI)  $\leq 25$ , regular exercise (30 min/day), healthy diet (fruits, vegetables, low-saturated fat, and 5-30 g alcohol/day). Nevertheless, there are difficulties in implementing these measures both at the individual and population levels. Changes in behavior require multidisciplinary care, including medical, nutritional, and psychological counseling. Participation of the entire society is required for such implementation, i.e., universities, schools, media, government, and medical societies. Although these efforts represent a major challenge, such a task must be faced in order to halt the atherosclerosis epidemic that threatens the world, mainly women.

**Keywords:** Women; Atherosclerosis; Lifestyle; Coronary disease/prevention & control; Cardiovascular diseases/mortality; Body mass index; Hypercholesterolemia/drug therapy; Risk factors

### RESUMO

Neste artigo, analisamos as diferenças entre mulheres e homens no cenário da doença arterial coronariana. A principal questão é se as mulheres têm o mesmo risco cardiovascular que os homens. Ao longo da história, as diferenças entre homens e mulheres – na doença e na saúde – têm fascinado pesquisadores e médicos. O gênero feminino (XX) e o masculino (XY) diferem em sua genética. Assim, a influência de um cromossomo isolado afeta a expressão da doença, as características e o comportamento psicossociais, podendo proteger ou aumentar a suscetibilidade a doenças cardíacas. Existem muitos mitos sobre a aterosclerose, como, por exemplo, tratar-se de doença de rico, doença de velho ou de homens. Hoje, as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte entre as mulheres americanas. Uma em cada três mulheres morre de doenças do coração. É a primeira causa de morte em mulheres, independentemente de raça ou etnia. Elas também ocorrem em idades mais jovens do que a maioria das pessoas pensam, e o risco aumenta na meia-idade. Adicionalmente, dois terços das mulheres que têm ataques cardíacos não se recuperaram totalmente. A incidência de doença cardíaca é dependente da idade em homens e mulheres. Apesar dos avanços no tratamento da aterosclerose e de vários estudos de prevenção secundária terem demonstrado que as drogas, principalmente as estatinas, podem reduzir significativamente os eventos cardiovasculares, incluindo morte coronária, necessidade de revascularização cirúrgica, acidente vascular cerebral,

1. Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

2. Governador do Capítulo Brasileiro do *American College of Cardiology*, São Paulo, SP, Brazil.

Data de submissão: 06/02/2014 – Data de aceite: 10/02/2014

#### Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Antonio Carlos Palandri Chagas  
Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina,  
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Cerqueira César  
CEP: 05403-900 – São Paulo, SP, Brasil  
Tel.: 55 (11) 2661-5000 – E-mail: antonio.chagas@incor.usp.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

mortalidade total, bem como o infarto do miocárdio fatal e não fatal. Também os estudos de prevenção primária produziram resultados semelhantes, embora a mortalidade total não tenha sido afetada. Adicionalmente, as estatinas também induzem à regressão do ateroma e não causam câncer. No entanto, muitas questões permanecem não resolvidas, como a redução parcial de riscos, custos, vários efeitos colaterais, e uso a longo prazo para os pacientes jovens. As estatinas atuam principalmente como hipolipemiantes, mas os efeitos pleiotrópicos também estão presentes. Estilo de vida saudável, por outro lado, é eficaz e barato, além de não ter efeitos prejudiciais. Cinco itens estão associados com risco cardíaco menor, tanto em homens quanto em mulheres: não fumantes, índice de massa corporal  $\leq 25$ , exercício regular (30 minutos/dia), alimentação saudável (frutas, legumes, baixo teor de gordura saturada) e 5 a 30g de álcool/dia. No entanto, existem dificuldades na implementação dessas medidas, tanto a nível individual quanto populacional. Mudanças no comportamento exigem cuidados multidisciplinares, incluindo médicos, nutricionistas e aconselhamento psicológico. A participação de toda a sociedade é necessária para tal implementação, ou seja, as universidades, as escolas, a mídia, o governo e as sociedades médicas. Embora esses esforços representem um grande desafio, tal tarefa deve ser enfrentada para deter a epidemia de aterosclerose que ameaça o mundo, principalmente em mulheres.

**Descritores:** Mulheres; Aterosclerose; Estilo de vida; Doença das coronárias/prevenção & controle; Doenças cardiovasculares/mortalidade; Índice de massa corporal; Hipercolesterolemia/quimioterapia; Fatores de risco

## INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death in Brazil, as well as in the world, including rich and poor countries. One century ago, CVD accounted for less than 10% of all deaths worldwide, while today it is responsible for approximately 30%, including nearly 40% of deaths in high income countries and about 28% in countries with low or average income<sup>(1)</sup>. In Brazil, mortality from CVD is estimated to be 33%<sup>(2)</sup> and there was improvement of 46% from 1977 to 2007 in the admissions from CVD in women with an augment of 16.8% in the number of deaths in the same group<sup>(2)</sup>. Our country is in the 11th position when compared with other countries regarding male deaths, and in the 8th when it concerns women<sup>(3)</sup>. The numbers of deaths after bypass surgery is higher in women than in men, independently of the age<sup>(4)</sup>. As the world population gets older, non-communicable diseases will burden the health care system, and the costs associated with such diseases already account for half the costs of all hospital admissions. Non-communicable diseases account for 66% of all diseases, while contagious diseases account for 24% and injuries for 10%<sup>(2)</sup>. This rate of non-communicable diseases is not necessarily an inevitable result of modern society, but rather a problem that can be avoided. The main factors behind most of these diseases, i.e., coronary artery disease (CAD), stroke, diabetes, and several types of cancer, are not genetic but

rather environmental and behavioral. Women have myocardial infarction on average 10 years later, with mortality up to 79 years being higher than that of men<sup>(5)</sup>, and it is related with atherosclerosis, that is a chronic inflammatory and proliferative disease, which may cause obstructions of the coronary, cerebral and peripheral arteries. Atherosclerosis tends to be a progressive process that begins early in life, probably in childhood. It is typically multifactorial in origin, most often dependent on risk factors such as hypercholesterolemia, diabetes, smoking, hypertension, sedentarism, and obesity. Atherosclerosis results from a complex interaction of hemodynamic and biochemical factors and is determined by circulating blood cells, endothelial cells, smooth muscle cells, blood lipids, and connective tissue of the arterial wall. Once considered to be the result of fat deposition in the arterial wall, it is now viewed as an inflammatory and proliferative process that can lead to arterial wall thickening and eventual complete obstruction that hampers myocardial blood flow. Around 40 years of age women have a risk of cardiovascular disease by 32% and only 50% of them are aware of cardiovascular disease and its risk factors<sup>(6)</sup>. The risk of atherosclerosis increases when estrogen production ceases, physiologically or after surgery, making women more vulnerable to develop CVD. Menopause is the risk factor that contributes for the development and progression of atherosclerotic lesions and hypertension<sup>(7-9)</sup>.

The purpose of this article is to establish strategies to stop the advance of these diseases in women comparing two latter approaches, drug treatment and lifestyle modification, highlighting the peculiarities of each one and offering practical suggestions for physicians.

## Defects of receptors and metabolism as determining cardiovascular disease

Sex hormones are important for CVD development suggesting that the differences in occurrence of the disease among premenopausal women, and men of the same age, disappear when women reach menopause, and evidence suggests that severe endogenous estrogen has protective activity effective against the development of CVD among men and women<sup>(10,11)</sup>. Estrogen acts in the cardiovascular system causing rapid effects (nongenomic) that augment dilation and release of nitric oxide, and longer-term effects (genomic) reducing atherosclerosis, vascular injury and smooth-muscle-cell growth and improving endothelial-cell growth<sup>(11)</sup>. Estrogen has anti-inflammatory and vasoprotective effects when administered to young women or experimental animals that appear to be converted to pro-inflammatory and vasotoxic effects in older subjects, particularly those that have been hormone-free for long periods. Clinical studies have raised many important questions about the vascular effects of estrogen that cannot be easily answered in human subjects. Here we review cellular/molecular mechanisms by which estrogen modulates injury-induced inflammation, growth factor expression, and oxidative stress in arteries and isolated vascular smooth muscle cells, with emphasis on the role of estrogen receptors and the Nuclear Factor- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) signaling

pathway, as well as evidence that these protective mechanisms are lost in aging subjects<sup>(12)</sup>. Inflammation plays an important role in the pathogenesis of many forms of vascular disease, including atherosclerosis and the response to acute vascular injury<sup>(13)</sup>. Artery balloon injury elicits accumulation of neutrophils and monocyte/macrophages in the adventitia surrounding the injury site within hours after the insult<sup>(14)</sup>. The appearance of these cells is predated by expression of inflammatory mediators, including adhesion molecules and chemokines and cytokines, in acutely injured arteries<sup>(15)</sup> as well as in atherosclerotic and restenotic vessels, and is associated with activation of a variety of cell types, including adipocytes and fibroblasts, in adventitial tissues<sup>(16)</sup>. Medial vascular smooth muscle cells (VSMCs) are activated early following endoluminal injury, releasing cytokines and chemokines that reach the periadventitial space to recruit leukocytes, and appear to be the chief effector cells for initiation of the early inflammatory response<sup>(12)</sup>. Estrogen plays many roles in immunomodulation, and can be either anti- or pro-inflammatory depending on diverse factors such as the target cell type, the target organ with its specific microenvironment, the timing and concentration of estrogen administered, and cell type- and microenvironment-specific variability in estrogen receptors (ER) expression<sup>(17)</sup>. However, ER subtype dependence of the anti-inflammatory/vasoprotective effects of estrogen and the signaling pathway(s) involved are incompletely understood. There are at least three, and possibly four distinct ERs: two ligand-activated transcription factors (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ), a G-protein coupled receptor (GPER, GPR30), and a putative receptor (ER-X) that has been studied mainly in the brain<sup>(18)</sup>. ER $\alpha$  and ER $\beta$  are members of the nuclear hormone receptor superfamily that are expressed in the vasculature and play a role in mediating/modulating responses to vascular injury, mainly through transcriptional regulation. GPER (GPR30) is an intracellular transmembrane ER that initiates many rapid nongenomic signaling events, including intracellular calcium mobilization and synthesis of phosphatidyl-inositol 3,4,5-triphosphate in the nucleus of many cell types<sup>(19)</sup>. GPER has been identified in human internal mammary arteries and saphenous veins, but does not yet have a defined vascular function<sup>(12)</sup>. Genetic polymorphisms of ERs can affect the transcription of functions and response of the ERs themselves so well as the tissue response to estrogen. An extreme example of dysfunction can be reported in young men who have inactivation of the gene thereby causing ER estrogen resistance. There is premature manifestation of atherosclerosis despite the high levels of circulating estrogen<sup>(10)</sup>. A study investigated the contribution of alpha and beta estrogen receptors (ERs) for epicardial coronary artery function, vascular NO bioactivity, and superoxide (O(2)(-)) formation. Porcine coronary rings were suspended in organ chambers and precontracted with prostaglandin F(2alpha) to determine direct effects of the selective ER agonists 4,4',4''-(4-propyl-[(1)H]pyrazole-1,3,5-triyl) tris-phenol (PPT) or 2,3-bis (4-hydroxyphenyl)-propionitrile (DPN) or the nonselective ER agonist 17beta-estradiol. Indirect effects on contractility to U46619 and relaxation to bradykinin

were assessed and effects on NO, nitrite, and O(2)(-) formation were measured in cultured cells. Within 5 minutes, selective ERalpha activation by PPT, but not 17beta-estradiol or the ERbeta agonist DPN, caused rapid, NO-dependent, and endothelium-dependent relaxation (49+/-5%; P<0.001 versus ethanol). PPT also caused sustained endothelium- and NO-independent vasodilation similar to 17beta-estradiol after 60 minutes (72+/-3%; P<0.001 versus ethanol). DPN induced endothelium-dependent NO-independent relaxation via endothelium-dependent hyperpolarization (40+/-4%; P<0.01 versus ethanol). 17beta-Estradiol and PPT, but not DPN, attenuated the responses to U46619 and bradykinin. All of the ER agonists increased NO and nitrite formation in vascular endothelial but not smooth muscle cells, and attenuated vascular smooth muscle cell O(2)(-) formation (P<0.001). ERalpha activation had the most potent effects on both nitrite formation and inhibiting O(2)(-) (P<0.05). These data demonstrate novel and differential mechanisms by which ERalpha and ERbeta activation controls coronary artery vasoreactivity in males and females and regulates vascular NO and O(2)(-) formation. The findings indicate that coronary vascular effects of sex hormones differ with regard to affinity to ERalpha and ERbeta, which will contribute to beneficial and adverse effects of hormone replacement therapy<sup>(20)</sup>. In women, kidneys were protected from cardiac arrest through estrogen. Estradiol-mediated renoprotection was not affected by ER deletion or blockade. Estradiol is renoprotective after cardiac arrest. The results indicate that estradiol renoprotection is ER-[alpha] and ER-[beta] independent<sup>(21)</sup>. Experimental and population-based studies indicate that female gender and estrogens protect the cardiovascular system against aldosterone-induced injury. Understanding the function of estrogens in heart disease requires more precise information on the role of both estrogen receptor (ER) subtypes, ERalpha and ERbeta. Therefore, we determined whether selective activation of ERalpha or of ERbeta would confer redundant, specific, or opposing effects on cardiovascular remodeling in aldosterone salt-treated rats. The ERalpha agonist 16alpha-LE2, the ERbeta agonist 8beta-VE2, and the nonselective estrogen receptor agonist 17beta-estradiol lowered elevated blood pressure, cardiac mass, and cardiac myocyte cross-sectional areas, as well as increased perivascular collagen accumulation and vascular osteopontin expression in ovariectomized rats receiving chronic aldosterone infusion plus a high-salt diet for 8 weeks. Uterus atrophy was prevented by 16alpha-LE2 and 17beta-estradiol but not by 8beta-VE2. Cardiac proteome analyzes by 2D gel electrophoresis, mass spectrometry, and peptide sequencing identified specific subsets of proteins involved in cardiac contractility, energy metabolism, cellular stress response and extracellular matrix formation that were regulated in opposite directions by aldosterone salt treatment and by different estrogen receptor agonists. We conclude that activation of either ERalpha or ERbeta protects the cardiovascular system against the detrimental effects of aldosterone salt treatment and confers redundant, as well as specific, effects on cardiac protein expression. Nonfeminizing

ERbeta agonists such as 8beta-VE2 have a therapeutic potential in the treatment of hypertensive heart disease<sup>(22)</sup>. Polymorphisms of Estrogen Receptor alpha are associated with the angiographic extent of coronary artery disease<sup>(23)</sup>. Regarding severity of cardiovascular disease in postmenopausal women, there are many questions to be answered, and a study found evidence that ERs have influence on the action of estrogen and tissue levels and also presented an important development pattern of greater severity of CAD in a high selected group of postmenopausal women<sup>(24)</sup>. Another study showed that high levels of small low density lipoprotein (LDL) particles are a major risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Both estrogens and smoking, with known anti-estrogenic effects, alter the atherogenic lipid profile. They tested for a role of interaction between smoking and estrogen receptor alpha gene (ESR1) variation in association with plasma concentration of atherogenic small LDL particles and LDL particle size. They studied 1727 unrelated subjects, 854 women and 873 men, mean age 51 years (SD 10), from the population-based Framingham Heart Study. After covariate adjustment, women who smoked and had the common ESR1 c.454-397 TT genotype (in 30% of women, T was present on both chromosomes at position 397 prior to the start of exon 2) had >1.7-fold higher levels of small LDL particles than women with the alternative genotypes (P-value for smoking-genotype interaction was 0.001). Similar results were obtained for three other ESR1 variants including c.454-351A > G, in the same linkage disequilibrium block. A similar substantial gender-specific result was also evident with a fifth variant, in a separate linkage disequilibrium block, in exon 4 (P=0.003). Women who smoked and had specific, common ESR1 genotypes had a substantially higher plasma concentration of atherogenic small LDL particles. Significant results revealed a dose-dependent effect of smoking and were evident in both pre- and postmenopausal women. The reported association has the potential to explain the risks associated with estrogen use in certain women, and a recent report of association between an ESR1 haplotype consisting of c.454-397 T and c.454-351 A alleles with increased myocardial infarction and ischaemic heart disease, independent of the standard, established cardiovascular risk factors<sup>(25)</sup>. Thus, there is a relationship between the effects of estrogen and pathophysiology of CAD. The coronary calcification, a predictor of future cardiovascular event, may be present in women who entered menopause earlier that do not have presence of risk factors, and treatments with estrogens reduce coronary calcification in postmenopausal women. Estrogen mechanisms for reduction of calcification are multifactorial: differentiated cells modulation, genetic variation of proteins, bone matrix in the activation of osteoclasts and susceptibility to infection by calcification nanoparticles<sup>(26)</sup>. Ischemic stroke is uncommon in women before menopause and increases substantially with age, leading to the premise that women are protected early in life by reproductive hormones<sup>(27)</sup>. Estrogen appears to promote the production of energy (oxidative phosphorylation with reduction in the generation of species reactive oxygen (ROS)).

## Presentation and management in coronary artery disease

The CLARIFY registry compares cardiovascular clinical outcomes in men and women with stable CAD<sup>(28)</sup>. They analyzed 1-year outcomes in 30977 outpatients with stable CAD [23 975 (77.4%) men; 7002 (22.6%) women]. Women were older than men, more likely to have hypertension and diabetes, and less likely to exercise or smoke. They had more frequent angina, but were less likely to have undergone diagnostic non-invasive testing or coronary angiography. Women received less optimized treatment for stable CAD. One-year outcomes were similar for men and women for the composite of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or stroke [adjusted rates 1.7 *versus* 1.8%, respectively, odds ratio (OR) 0.93, 95% confidence interval (CI) 0.75-1.15]; all-cause death (adjusted 1.5 *versus* 1.6%, OR: 0.91, 95% CI: 0.72-1.13); fatal or non-fatal myocardial infarction (adjusted 1.0 *versus* 0.9%, OR: 0.81, 95 CI: 0.60-1.08); and cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction (adjusted 1.4 *versus* 1.4%, OR: 0.89, 95% CI: 0.70-1.12). Fewer women underwent revascularization (2.6 *versus* 2.2%, OR: 0.77, 95% CI: 0.64-0.93), although appropriateness was not analyzed. The authors concluded that the risk profiles of women and men with stable CAD differ substantially. However, 1-year outcomes were similar. Fewer women underwent revascularization. Further research is needed to better understand gender determinants of outcome and devise strategies to minimize bias in the management and treatment of women.

## Drugs

Fat consumption has been directly related to cardiac mortality in different countries<sup>(29)</sup>; meaning that the more fat consumed, the greater the coronary mortality. The Framingham Study showed the direct association between plasma cholesterol and cardiac mortality<sup>(30)</sup>, closely associated with the augment in blood pressure. These statements were confirmed by many epidemiological studies, which covered a wide range of cholesterol concentrations. After the correlations were established, the investigation of the natural history of atherosclerosis began to be studied, as well as the ways of changing it with diet and medication. The definitive assessment of LDL reduction being beneficial was facilitated by the development of potent cholesterol-lowering drugs, the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, termed statins. Afterwards, a series of studies demonstrated the efficacy of those drugs in preventing major cardiovascular events in men and women<sup>(31-33)</sup>.

## Healthy lifestyle

A study compared non-obese Americans to moderately and morbidly obese individuals, also featured smokers compared to non-smokers, and concluded that unhealthy lifestyle has devastating effects on survival<sup>(34)</sup>. The authors noticed that both conditions severely reduced life expectancy, reaching

an incredible 10-year span among smokers. In the Whitehall Study<sup>(35)</sup>, an individual with all three risk factors: smoking, hypertension and hypercholesterolemia showed a decreased lifespan of 10-15 years. Diabetes was other risk factor that showed reduction in life span. Ford et al.,<sup>(36)</sup> reported on 10 studies that assessed the coronary risk factor. In conclusion, it can be seen that interventions on risk factors were more effective than all drugs and invasive procedures in USA and Europe populations.

## Eating habits

### Diets

A rather large number of studies regarding diets have been published<sup>(37)</sup> specially focusing the Mediterranean diet which is characterized by low-saturated fat, high intake of vegetables, fruits and legumes plus olive oil and mild/moderate wine consumption. Studies designed to test its efficacy such as de Lorgeril et al.,<sup>(38)</sup> carried out the Lyon Diet Heart Study in which 605 post-MI patients were randomly assigned to the prudent Western-type diet or to a Mediterranean diet during a mean follow-up of 46 months. The impacts of the Mediterranean diet were significant reduction of the combined endpoint of cardiac death, nonfatal AMI and noncardiac death. An observational study as the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Trial<sup>(39)</sup> followed 22,043 adults for an average of 44 months in Greece, and the effects of the diet on mortality were analyzed according to adherence to it using a well-defined score. The results showed that individuals who most adhered to the diet experienced a 25% reduction in general mortality, a 33% decrease in mortality due to CAD and a 24% decrease in cancer mortality. Trichopoulou et al.,<sup>(40)</sup> showed effects of each component of the diet on the EPIC Study regarding its overall effect on mortality and concluded that high intake of legumes/fruits and monounsaturated fats each contributed with about 10%; high intake of vegetables and low meat, 16%, and moderate alcohol consumption about 23%. Eshghinia, Mohammadzadeh<sup>(41)</sup> studied the effects of modified alternate-day fasting diet (ADF) on weight loss and its correlation with CAD risk factors in overweight and obese women, and found that in this group short time ADF is a viable dietary option to help obese individuals lose weight and decrease some CAD risk factors. Initial gains in weight reductions are frequently overcome by weight regain over the next 1 to 2 years. Salt is another fundamental component of the Western diet and is responsible in part for hypertension which is a major contributor for strokes. The smallest variations in blood pressure cause a considerable increase in cardiovascular events both in women and men<sup>(42)</sup>. Tuomilehto et al.,<sup>(43)</sup> in a study from Finland comparing higher and lower salt intake in 2436 men and women, 25 to 64 years old, observed that higher salt intake increased coronary, cardiovascular and all deaths. In the Intersalt Study, Bibbins-Domingo et al.,<sup>(44)</sup> calculated the impact of small reductions of salt intake on CVD over a one-year period; the authors investigated the implications of a 3.0-g reduction in salt ingestion in individuals aged 35 to 84 years regarding incidence of CAD, total MI, incidence of stroke, and total death among

non-black men and women as well as in black men and women, achieving significant reductions in all parameters. Hence there is a plethora of evidence indicating that high-salt ingestion is deleterious and that even a small salt reduction such as 3-5 g/day has the potential to prevent cardiovascular events, so a low-salt diet of  $\leq 4.0$  g/day is usually recommended for hypertension. In heart failure patients, even smaller amounts may be needed.

Wakabayashi<sup>(45)</sup> studied the relation between alcohol consumption and atherogenic indexes in 14,067 women; they were divided by the amount of alcohol intake, and the author concluded that alcohol drinking is inversely associated with atherogenic indices irrespective of smoking status, and the inverse association of alcohol drinking with LDL-C/HDL-C ratio is stronger than that with TG/HDL-C ratio.

### Exercise

Exercise has a large impact reducing cardiovascular events<sup>(46)</sup> through a number of physiological mechanisms. The most striking metabolic effect is a plasma TG reduction, as well as insulin resistance and therefore contributes to diabetes control, decreases blood pressure and increases HDL but has no effect on LDL. Physical activity improves mood, body weight, and inflammatory and hemostatic variables; it improves exercise capacity, increases collaterals in CAD patients, and endothelial function. Following coronary artery bypass grafting (CABG) and percutaneous coronary intervention (PCI), it improves VO<sub>2</sub> as well as quality of life. Hence, it is now considered to be part of recovery programs following these interventions. Although in long term it reduces sudden coronary death, the sudden death is more frequent during intense than during moderate exercise. In our group, Casella-Filho et al.,<sup>(47)</sup> assessed the effects of a 3-month supervised physical training program in 30 patients with metabolic syndrome including low HDL ( $\leq 40$ mg/dL) and noted that brachial arterial flow-mediated dilation improved significantly after exercise although total HDL and LDL remained at the same baseline values. Also, HDL from trained individuals significantly increased LDL resistance to oxidation. They interpreted the data as evidence that exercise can functionally improve HDL even if its total value does not change, probably by interference with its sub-fractions. Thus, even short periods of exercise can substantially ameliorate endothelial function while increasing resistance to LDL oxidation.

Wessel et al.,<sup>(48)</sup> studied 906 women that were being evaluated for suspected ischemia, to correlate physical fitness and body mass index with CAD and cardiovascular events in women. This study reached the conclusion that among women undergoing coronary angiography for suspected ischemia, higher self-reported physical fitness scores were independently associated with fewer CAD risk factors, less angiographic CAD, and lower risk for adverse CV events.

These lines of evidence justify why cardiologists recommend regular exercise programs for CVD prevention and treatment. Tolerance to exercise through stress testing, however, should be assessed before entering such programs. Performing exercise

within safe ranges of submaximum tolerance rather than at extenuating levels is a salutary practice, since excessive strain may induce sudden death in people with CAD. It is consensual among cardiologists that the optimal frequency of moderate exercise is 30 min/day, 4-5 times/week at least, on a long-term basis, both in men and women.

## Smoking

Exposure to tobacco smoke is associated with a higher cardiovascular risk, especially in patients with coronary artery disease (CAD), as demonstrated in a study that was performed to evaluate the effect of active and passive tobacco smoking on the activity of endothelial markers in advanced atherosclerosis<sup>(49)</sup>. They authors studied 181 consecutive patients with advanced CAD (53 women and 128 men) aged 60±8 years, including 102 active self-declared smokers (56.3%). They determined plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA), thrombomodulin (TM), and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels, along with serum cotinine concentrations as a marker of tobacco smoking and observed that plasma ADMA levels were higher in active smokers compared with nonsmokers (0.60±0.09µmol/l *versus* 0.49±0.08µmol/l, P<0.001). There were similar intergroup differences in TM (4.60±2.11ng/mL *versus* 3.0±1.7ng/ml, P<0.0001) and PAI-1 levels (30.3±12.4ng/mL *versus* 23.6±11.3ng/ml, P<0.0001). They observed positive correlations between cotinine and ADMA (r=0.71, P<0.0001), TM (r=0.53, P<0.0001), and PAI-1 (r=0.58, P<0.0001). In 21 patients (26.6%) who declared to be nonsmokers, cotinine levels (mean, 6.30±22.5ng/mL) significantly correlated with ADMA, TM, and PAI-1 (all P<0.001). A multivariate regression analysis showed that cotinine was an independent predictor of ADMA, TM, and PAI-1 in the whole patient group. Despite long-lasting endothelial injury in advanced CAD, continued cigarette smoking is able to further enhance endothelial damage by increasing ADMA levels and resultant inhibition of fibrinolysis. Iestra et al.<sup>(50)</sup> reviewing studies on the effects of smoking cessation, estimated at 35% the reduction in mortality among patients with CAD and at 50% in the general population. This greater benefit in the general population is largely attributable to cancer prevention. Although quitting smoking has been a formal cardiologist recommendation for many years, its implementation remains a considerable challenge.

## Obesity and diabetes

One of the most prevalent risk factors, obesity is prevalent not only in Brazil but also all over the world. Even children and adolescents are suffering, which is a unique phenomenon in the history of humanity. A body mass index (BMI) above 30 is considered obesity while the normal index ranges from 23 to 25. Causes of obesity are essentially two, the first is excessive caloric ingestion, mainly through foods rich in fats and carbohydrates; and secondly, lack of exercise. Both situations are frequently associated with psychological factors including anxiety, stress and depression. Obesity is frequently associated mainly in women with diabetes and metabolic syndrome, which

in turn predispose to CAD; it also reduces life expectancy and greatly impairs quality of life. From the WISE study<sup>(51)</sup>, 780 women referred for coronary angiography to evaluate suspected myocardial ischemia were classified by body mass index (BMI; <24.9=normal, n=184; >or=25.0 to <or=29.9=overweight, n=269; >or =30.0=obese, n=327) and presence (n=451) or absence (n=329) of the metabolic syndrome, further classified by diabetes status. Prevalence of significant angiographic coronary artery disease (CAD; >or =50% stenosis) and 3-year risk of CVD were compared by BMI and metabolic status. The metabolic syndrome and BMI were strongly associated, but only metabolic syndrome was associated with significant CAD. Similarly, unit increases in BMI (normal to overweight to obese) were not associated with 3-year risk of death (adjusted hazard ratio (HR) 0.92, 95% CI 0.59 to 1.51) or major adverse cardiovascular event (MACE: death, nonfatal myocardial infarction, stroke, congestive heart failure; adjusted HR 0.95, 95% CI 0.71 to 1.27), whereas metabolic status (normal to metabolic syndrome to diabetes) conferred an approximate 2-fold adjusted risk of death (HR 2.01, 95% CI 1.26 to 3.20) and MACE (HR 1.88, 95% CI 1.38 to 2.57). Levels of C-reactive protein (hs-CRP) were more strongly associated with metabolic syndrome than BMI but were not independently associated with 3-year risk of death or MACE. The metabolic syndrome but not BMI predicts future cardiovascular risk in women. Although it remains prudent to recommend weight loss in overweight and obese women, control of all modifiable risk factors in both normal and overweight persons to prevent transition to the metabolic syndrome should be considered the ultimate goal. In principle, obesity can be avoided or treated. Several measures, all requiring major changing in lifestyle, are needed for this purpose: a diet with no excessive calories, principally restricting saturated fats and carbohydrates; regular exercise; medications to control excessive anger, and, most recently, bariatric surgery. Cognitive behavioral therapy<sup>(52)</sup> is of particular value in this respect, as well as counseling by a nutritionist. Unfortunately, the long-term efficacy of weight reducing programs is disappointing, as shown by the Diabetes Prevention Program Research Group<sup>(53)</sup>; because patients in a long term tend to regain weight mostly over the next 1-2 years.

## The five most important factors

As shown above, several factors contribute to a healthy lifestyle. Based on the 16-year follow-up of the Health Professional Study, Chiuve et al.<sup>(54)</sup> identified five items associated with lower cardiac risk: non-smoking, BMI≤25, regular exercise (30min/day), healthy diet (fruits, vegetables, low saturated fat) and 5-30g alcohol/day. For each of the items followed there was a corresponding decrease in risk and this was true regardless of medication use, and was applicable to both men and women. Similarly, strokes were also significantly reduced among 43,685 men and 712,423 women who followed the same five recommendations<sup>(55)</sup>. As seen by Choi et al.<sup>(56)</sup> women with a positive family history of coronary artery disease are characterized by a very high risk factor burden that is poorly captured by 10-year risk estimates but better captured by 30-

year estimates. This study also found that consideration of non-traditional factors such as anxiety, low household income, and depression is also pertinent to estimate the risk, and is better use of 30-year risk estimates to do so in young individuals so that the prevention of premature acute coronary syndrome can be improved. Experience shows that it is much easier to adhere to a healthy lifestyle in a preventive fashion, rather than adopting it when atherosclerosis is already present and unhealthy behavior needs correction; it can be more beneficial and easier to follow in a routine.

## CONCLUSIONS

The differences between women and men have been assessed above. The setting of coronary artery disease in women increases its risk after menopause despite the advances in treatment of CVD, and several secondary prevention studies have demonstrated that drugs can significantly reduce cardiovascular events. Many unresolved issues remain, such as partial risk reduction, costs, access to treatment and awareness of the risk of development of the disease, and also adopting an active attitude toward regular physical activity. Changes in behavior require multidisciplinary care, including medical, nutritional, and psychological counseling and the participation of the entire society is required for such implementation. Although these efforts represent a major challenge, such a task must be faced in order to halt the CVD epidemic that threatens the world and mainly women.

## REFERENCES

- Jamison DT, Breman JG, Measham RA, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al. Cost-effective strategies for noncommunicable diseases, risk factors, and behaviors. In: Jamison DT, editor. *Priorities in Health* [Internet]. New York; World Bank; 2006. p.97-128.[cited 2013 Nov 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10254/>
- Brasil. Ministério da Saúde Brasil. Mortes por doenças cardiovasculares caem 20,5% no Brasil. [citado 2012 Maio 16]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default>.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):e21-181. Erratum in: *Circulation*. 2009;119(3):e182; *Circulation*. 2010;122(1):e11; *Circulation*. 2011;124(16):e424.
- Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med*. 1999;341(4):217-225. Comment in: *N Engl J Med*. 1999;341(25):1933-4; author reply 1934-5.; *N Engl J Med*. 1999;341(25):1931-2; author reply 1934; *N Engl J Med*. 1999; 341(25):1932; author reply 1934; *N Engl J Med*. 1999; 341(4):275-6.
- Meyer MR, Haas E, Barton M. Gender differences of cardiovascular disease: new perspectives for estrogen receptor signaling. *Hypertension* 2006;47(6): 1019-26.
- Mosca L, Mochiarri H, Christian A, Berra K, Taubert K, Mills T, et al. National study of women's awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health. *Circulation* 2006;113(4): 525-34.
- Witteman JC, Grobbee DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ*. 1989;298(6674): 642-4. Comment in: *BMJ*. 1989; 298(6683):1311.
- Punnonen R, Rauramo L. The effect of long-term oral oestriol succinate therapy on the skin of castrated women. *Ann Chir Gynaecol*. 1977;66(4):214-5.
- Giardina EG. Heart disease in women. *Int J Fertil Womens Med*. 2000;45(6): 350-7.
- Barrett-Connor E. Hormone replacement. *Am J Geriatr Cardiol*. 1993;2(5):36-7.
- Mendelsohn ME, Karas H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801-11.
- Xing D, Nozell S, Chen YF, Hage F, Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):289-95.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95. Comment in: *N Engl J Med*. 2005; 353(4):429-30; author reply 429-30.
- Xing D, Miller A, Novak L, Rocha R, Chen YF, Oparil S. Estradiol and progestins differentially modulate leukocyte infiltration after vascular injury. *Circulation*. 2004;109(2):234-41.
- Miller AP, Feng W, Xing D, Weathington NM, Blalock JE, Chen YF, et al. Estrogen modulates inflammatory mediator expression and neutrophil chemotaxis in injured arteries. *Circulation*. 2004;110(12):1664-9.
- Li G, Chen SJ, Oparil S, Chen YF, Thompson JA. Direct in vivo evidence demonstrating neointimal migration of adventitial fibroblasts after balloon injury of rat carotid arteries. *Circulation*. 2000;101(12):1362-5.
- Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28(5): 521-74.
- Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev*. 2008;60(2):210-41.
- Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnitz ER. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*. 2005;307(5715):1625-30. Comment in: *Science*. 2005; 307(5715):1572-3; *Science*. 2005;310(5745): 51-3; author reply 51-3..
- Traupe T, Stettler CD, Li H, Haas E, Bhattacharya I, Minorri R, et al. Distinct roles of estrogen receptors alpha and beta mediating acute vasodilation of epicardial coronary arteries. *Hypertension*. 2007;49(6):1364-70. Comment in: *Hypertension*. 2007;49(6): 1222-4.
- Hutchens MP, Nakano T, Kosaka Y, Dunlap J, Zhang W, Herson PS, et al. Estrogen is renoprotective via a nonreceptor-dependent mechanism after cardiac arrest in vivo. *Anesthesiology*. 2010;112(2):395-405.
- Arias-Loza PA, Hu K, Dienesch C, Mehlich AM, König S, Jazbutyte Z, et al. Both estrogen receptor subtypes, alpha and beta, attenuate cardiovascular remodeling in aldosterone salt-

- treated rats. *Hypertension*. 2007;50(2):432-8. Comment in: *Hypertension*. 2007;50(2):297-8.
23. Rokach A, Pollak A, Rosen L, Friedlander Y, Blumenfeld A, Reznik L, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with the angiographic extent of coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(12):6556–60.
  24. Alevizaki M, Saltiki K, Cimponeriu A, Kanakakis I, Alevizaki CC, Georgiou I, et al. Severity of cardiovascular disease in postmenopausal women: associations with common estrogen receptor alpha polymorphic variants. *Eur Jf Endocrinol*. 2007; 156(4):489–96.
  25. Shearman AM, Demissie S, Cupples LA, Peter I, Schmid CH, Ordovas JM, et al. Tobacco smoking, estrogen receptor alpha gene variation and small low density lipoprotein level. *Human Mol Genet*. 2005;14(16):2405–13.
  26. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(20):11201-6.
  27. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1991;265(14):1861-7. Comment in: *JAMA*. 1991;266(10):1358
  28. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Käb S, Abergel H, Fox M, Ferrari R; CLARIFY Registry Investigators. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2831-40. Comment in: *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(11):613; *Eur Heart J*. 2012 33(22):2769-70.
  29. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, Van Buchem FS, Buzina R, Djordjevic BD, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand Suppl* 1966;460;1-392.
  30. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50. Comment in: *Ann Intern Med*. 2011; 155(6):395-7.
  31. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78. Erratum in: *Lancet*. 2005;366(9494):1358; *Lancet*. 2008;371(9630):2084. Comment in: *Evid Based Cardiovasc Med*. 2006;10(1):8-10; *Lancet*. 2006;367(9509):469-70; author reply 470-1; *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9(1):8-9; *ACP J Club*. 2006; 144(3):62; *Lancet*. 2006;367(9509):469; author reply 470-1.
  32. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC Jr, Havas S, Labarthe DR, Limacher MC, Lloyd-Jones DM, Mora S, Pearson TA, Radford MJ, Smetana GW, Spertus JA, Swegler EW; American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF [corrected] 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *Circulation*. 2009;120(13):1296-336. Erratum in: *Circulation*. 2010;121(23):e445-6.
  33. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006;354(7):778. Comment in: *N Engl J Med*. 2005; 353(1):93-6; author reply 93-6. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(9):2025-8; *N Engl J Med*. 2004; 351(7):714-7; author reply 714-7; *Curr Cardiol Rep*. 2004; 6(4):272. *ACP J Club*. 2004;141(2):33; *N Engl J Med*. 2004;351(7):714-7; author reply 714-7; *N Engl J Med*. 2004;350(15):1562-4.
  34. Peto R, Whitlock G, Jha P. Effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):855-6.
  35. Clarke R, Emberson J, Fletcher A, Breeze E, Marmot M, Shipley MJ. Life expectancy in relation to cardiovascular risk factors: 38 year follow-up of 19,000 men in the Whitehall study. *BMJ*. 2009;339: b3513. Comment in: *BMJ*. 2009; 339:b5099.
  36. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-98. Comment in: *Engl J Med*. 2007;357(9):941; author reply 941.
  37. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, Miller JI, Sorrentino M, Chan V, et al. Diets and cardiovascular disease: an evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1379-87.
  38. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779-85. Comment in: *Circulation*. 1999; 99(6):733-5; *Circulation*. 2002;106(18):e133.
  39. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. *N Engl J Med* 2003; 348:2599-2608. *Vasc Med*. 2004;9(2): 145-6.
  40. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ* 2009;338: b2337.
  41. Eshghinia S, Mohammadzadeh F. The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12(1):4.
  42. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291-97. Comment in: *Rev Cardiovasc Med*. 2002; 3(3):161-2; *N Engl J Med*. 2001;345(18):1337-40.
  43. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet*. 2001;357(9259): 848-51. Comment in: *Lancet*. 2001; 358(9282):665-6; *Lancet*. 2001;358(9282):665; author reply 666..
  44. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2010;362(7):590-9. Comment in: *Engl J Med*. 2010; 362(23): 2224-5; author reply 2225-6; *N Engl J Med*. 2010; 362(7):650-2; *N Engl J Med*. 2010; 362(23):2225; author reply 2225-6.

45. Wakabayashi I. Relationships between alcohol intake and atherogenic indices in women. *J Clin Lipidol*. 2013;7(5):454-62.
46. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347(10): 716-25. Comment in: *N Engl J Med*. 2002;347(10):755-6; *N Engl J Med*. 2003; 348(1):77-9; author reply 77-9; *Clin J Sport Med*. 2003;13(2):125-6..
47. Casella-Filho A, Chagas AC, Maranhao RC, Trombetta IC, Cesena FH, Silva VM, et al. Effect of exercise training on plasma levels and functional properties of high-density lipoprotein cholesterol in the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1168-72.
48. Wessel TR, Arant CB, Olson MB, Johnson BD, Reis SE, Sharaf BL, et al. Relationship of physical fitness versus body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA*. 2004;292(10):1179-87. Comment in: *JAMA*. 2004; 292(10):1232-4; *JAMA*. 2005; 293(2):161-2; author reply 162.
49. Szpak D, Grochowalski A, Chrzęszcz R, Florek E, Jawień W, Undas A. Tobacco smoke exposure and endothelial dysfunction in patients with advanced coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(9):474-81. Comment in: *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(10):562-3.
50. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005;112(6): 924-34. Comment in: *ACP J Club*. 2006; 144(1):16; *Circulation*. 2006;114(2):e40; author reply e41.
51. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation*. 2004;109(6):706-13.
52. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):637-51. Comment in: *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):212; author reply 212-3.
53. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-86. Erratum in: *Lancet*. 2009;374(9707):2054. Comment in: *Lancet*. 2009;374(9702): 1655-6.
54. Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation*. 2006;114(2):160-7.
55. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation*. 2008;118(9): 947-54. Comment in: *Circulation*. 2008; 118(9):904-6.
56. Choi J, Daskalopoulou SS, Thanassoulis G, Karp I, Pelletier R, Behloul H, Pilote L, GENESIS-PRAXY investigators. Sex- and gender-related risk factor burden in patients with premature acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2014;30(1):109-17. Comment in: *Can J Cardiol*. 2014;30(1):12-3.

# Prurido no idoso

## *Pruritus in the elderly*

Amanda de Arruda Carvalho<sup>1</sup>, Maurício Mota de Avelar Alchorne<sup>1</sup>

Recebido da Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

### RESUMO

Entende-se por prurido uma sensação cutânea desagradável que leva o indivíduo a coçar-se, podendo estar relacionado a doenças dermatológicas ou até mesmo sistêmicas. Esta dermatose é queixa frequente no idoso e, por vezes, apresenta um grande impacto em sua qualidade de vida. O objetivo deste estudo foi rever suas possíveis causas. Analisaram-se também os aspectos relacionados ao seu diagnóstico e tratamento. O prurido, na senilidade, pode ser associado a várias causas, sendo a xerose (pele seca) a mais frequente. A busca pela etiologia correta é um fator decisivo para a escolha do tratamento eficaz. É importante ressaltar que, nessa faixa etária, a ocorrência de reações adversas a medicamentos é alta, devido, principalmente, ao uso concomitante de vários fármacos. Uma boa avaliação, incluindo anamnese e exame físico completo, é de suma importância para que se possa fazer um raciocínio clínico adequado e aplicação de um tratamento eficaz.

**Descritores:** Prurido/diagnóstico; Prurido/etiologia; Prurido/terapia; Idoso

### ABSTRACT

Pruritus is understood as an unpleasant skin sensation that makes people scratch themselves. It may be related to skin or systemic diseases. It is a frequent complaint of the elderly and many times it highly impacts patient's quality of life. The objective of this work was to study pruritus possible causes, also analyzing aspects related to its diagnosis and treatment. Among the elderly, pruritus can be associated to various causes and the most frequent one is xerosis (dry skin). The search for the correct etiology is a decision factor for the choice of an effective treatment. It is important to highlight that in this age the occurrence of adverse drug reactions is elevated, especially because of concomitant use of multiple drugs. A well-done evaluation, including anamnesis and complete physical

examination, is extremely important for an adequate clinical reasoning and for effective treatment application.

**Keywords:** Pruritus/diagnosis; Pruritus/etiology; Pruritus/therapy; Aged

### INTRODUÇÃO

A busca pela longevidade é um dos grandes objetivos do ser humano desde os primórdios de sua existência. Independentemente de crenças ou estado social, atingir uma velhice tranquila e plena é desejo de muitos. Esta somente pode ser enxergada como uma real conquista caso os anos adicionais de vida sejam acrescidos de qualidade.

Atualmente, envelhecer não é mais privilégio para poucos. A velhice é uma realidade até mesmo nos países mais pobres. O número de idosos no país cresceu significativamente nas últimas décadas, passando de 3 milhões, em 1960, para 20 milhões, em 2008, o que corresponde a um crescimento próximo a 4% ao ano e 500% no acumulado do período<sup>(1)</sup>.

Estimativas indicam que a população idosa brasileira deverá atingir 30 milhões de pessoas nos próximos 20 anos, o que representará 13% da população do país<sup>(2)</sup>. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), entre 1991 e 2007, os brasileiros ganharam 5,57 anos em sua expectativa de vida ao nascer, resultando em uma esperança de vida de 72,57 anos em 2007. Vale observar que apenas entre 2006 e 2007, houve um aumento de 3 meses e 14 dias<sup>(3)</sup>.

Temas associados à velhice passaram a ser uma importante questão social. Nesse contexto, é evidente a importância de se estudarem as doenças com maior prevalência nessa faixa etária. Estas crescem à mesma medida que a população envelhece, diminuindo a Qualidade de Vida (QV), além de onerar os serviços públicos de saúde. Atualmente, os gastos com saúde do idoso superam todas as outras faixas etárias em hospitais públicos do Brasil, sendo muito pouco recurso utilizado em prevenção, cuidados primários e, fundamentalmente, em acompanhamento médico ao longo da vida, medidas estas que poderiam prevenir doenças de maior morbidade que geram grande número de internações e comprometem o equilíbrio das contas federais. O número de internações entre idosos no Sistema Único de Saúde (SUS), em 2001, foi equivalente a 2.237.923. Isso gerou um gasto de R\$1,2 bilhões<sup>(4)</sup>.

Apesar da prevalência de algumas doenças, poucos são os estudos epidemiológicos na faixa etária em questão. Incluem-se aqui as dermatoses. Dentre elas, destacam-se ceratose actínica, tumores malignos, ceratose seborreica, onicomicose, prurido,

1. Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 14/1/2013 – Data de aceite: 21/3/2013

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Amanda de Arruda Carvalho  
Rua Berílio, 169 – Condomínio Hermenegildo Milione  
CEP: 13322-145 – Salto, SP, Brasil  
Tel.: 55 (11) 4029-6819 – E-mail: amandadearruda@hotmail.com

entre outras<sup>(5)</sup>. Na população geriátrica, o prurido é a desordem de pele mais comum<sup>(6,7)</sup>.

Entende-se por prurido uma sensação cutânea desagradável que leva o indivíduo a coçar-se<sup>(6,8-10)</sup>. Muitas vezes, tem um grande impacto na QV do paciente, especialmente quando há privação do sono.

Vale mencionar que o prurido é uma queixa frequente no idoso. Tal acometimento não deve ser desprezado, dado que sua ocorrência pode estar associada a uma causa sistêmica; isso pode ocorrer em 20% dos pacientes que se consultam e apresentam prurido generalizado (sem causa dermatológica diagnosticada)<sup>(10,11)</sup>.

O prurido na velhice pode ter várias etiologias. A mais comum é a xerose (pele seca)<sup>(6,12-14)</sup>. Esta pode ser resultante do uso excessivo de sabonetes associado a banhos quentes e/ou demorados. Outras causas que também podem levar a esse quadro são: diminuição da produção de lipídio na pele; uso de vários fármacos ao mesmo tempo; doença de pele autoimune etc.

É importante ressaltar que fazer uma anamnese e um exame físico pormenorizados auxilia na avaliação do prurido, bem como na busca de sua etiologia e da escolha de um tratamento eficaz<sup>(10,11,15-17)</sup>. O passo seguinte é indagar sobre alguma doença dermatológica primária. Para isso, é necessário observar suas lesões características (impetiginização, escoriações e eczematização).

Uma cuidadosa investigação a respeito de uma possível causa sistêmica é necessária, mesmo que não existam lesões cutâneas, ou quando estas são secundárias. Tal procedimento deve ainda ser feito nas situações em que há persistência do prurido após a hidratação. A importância da investigação se deve ao fato da doença sistêmica ser causadora do prurido generalizado no idoso em aproximadamente 25 a 50% dos casos<sup>(10-12,15-19)</sup>.

A multiplicidade de variáveis que se manifestam concomitantemente à idade avançada dificulta o diagnóstico e o tratamento do prurido, tornando este um grande desafio para os médicos.

O presente artigo teve como objetivo principal estudar o que as literaturas nacional e internacional apresentam sobre o prurido no idoso, avaliando e investigando suas possíveis causas. Além disso, analisam-se aspectos relacionados ao diagnóstico e ao tratamento dessa doença.

## Classificação

Uma nova classificação do prurido foi proposta pelo *International Forum for the Study of Itch* (IFSI)<sup>(9,10)</sup>. Dessa forma, primeiramente, pode-se dividir o prurido em três grupos: prurido como doença primária/pele inflamada (grupo I), prurido como doença secundária/pele não inflamada (grupo II) e prurido com lesões cutâneas secundárias à coçagem (grupo III)<sup>(9,10)</sup>. O segundo passo é classificar as doenças de base em diferentes categorias de doenças: dermatológicas, sistêmicas (incluindo doenças na gravidez e prurido induzido por fármacos), neurológicas, psiquiátricas, mista, outros pruridos<sup>(9,10)</sup>. Essa classificação destina-se a servir como um roteiro para diagnóstico dessa doença e, assim, melhorar a avaliação do paciente com prurido crônico<sup>(10)</sup>.

## Agentes etiológicos

As principais dermatoses que podem causar prurido no idoso são: xerose, dermatites, reações a fármacos, urticária, psoríase, líquen plano, líquen simples crônico, penfigoide bolhoso, dermatofitose, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, herpes simples, herpes-zóster, escabiose, pediculose, reação à picada de inseto, dermatoses perfurantes, rosácea, mastocitose, doença de Grover, disidrose, linfoma cutâneo de células T ou micose fungoide, síndrome de Sézary e prurigo<sup>(8,9,16,17,20,21)</sup>. Já as causas sistêmicas são: hepatopatia com ou sem colestase, hepatite, hepatite B crônica ativa, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo, hipotireoidismo, deficiência de ferro, anemia, *diabetes mellitus* (DM), síndrome carcinoide, síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), leucemias, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, farmacodermias, hemocromatose, esclerodermia, mielodisplasia, policitemia vera, hiperparatireoidismo, dermatomiosite<sup>(8,9,16,17,20,21)</sup> (Figura 1).

É importante enfatizar a ligação entre doenças sistêmicas e o prurido. Estas reduzem o limiar de coceira, sendo que um estímulo fraco pode desencadear uma resposta pruriginosa exacerbada em alguns pacientes<sup>(6)</sup>.

Algumas desordens sistêmicas têm uma apresentação característica do prurido, como no caso do prurido urêmico, que é sintoma comum em pacientes com insuficiência renal crônica, estando presente em 13% dos casos<sup>(22,23)</sup>. Podem ser generalizados ou localizados, surgindo nos braços, cabeça e abdômen preferencialmente. Sua frequência é maior em indivíduos que realizam diálise peritoneal ou hemodiálise<sup>(11,23,24)</sup>. A etiologia ainda não está totalmente esclarecida, mas acredita-se que seja multifatorial. Xerose, níveis plasmáticos de histamina aumentados, deficiência de ferro, anemia, distúrbio do metabolismo cálcio-fosfato, hipervitaminose A, hiperparatireoidismo e opioides endógenos são causadores prováveis desse tipo de prurido<sup>(11,25)</sup>.

O prurido colestativo surge em pacientes com hepatopatias, podendo ser generalizado e presente principalmente na região palmoplantar. Hepatite B e C, cirrose biliar primária, carcinoma de ductos biliares, cirrose alcoólica e hepatite autoimune são doenças que frequentemente se relacionam com esse quadro<sup>(23)</sup>. A patogênese do prurido, neste caso, ainda não está bem eluci-



**Figura 1.** Dermatoses pruriginosas na região genital – neurodermite.

dada<sup>(11,23)</sup>. Sabe-se que a intensidade desse sintoma piora no final da tarde e início da noite.

Prurido em doenças hematológicas, na policitemia vera, consiste em um distúrbio mieloproliferativo. O prurido pode estar presente em 30 a 50% dos casos; aparece logo depois do contato com a água ou do banho quente, promovendo sensação de “pinicação” e “agulhadas”<sup>(10,11,25,26)</sup>. É causado pela liberação de histamina e outras substâncias, a partir do aumento do número de basófilos no sangue. A deficiência de ferro, na presença ou não de anemia, pode ser causa de prurido generalizado.

O prurido endócrino é comum em pacientes diabéticos (Figura 2), sendo generalizado ou restrito à região anogenital. A causa do prurido intenso nos pacientes com DM ainda não foi elucidada, mas pode estar relacionada a condições secundárias, como xerose e infecções<sup>(6,27)</sup>. Nas doenças da tireoide, é comum o prurido generalizado. Nesses pacientes, a causa do prurido associa-se à presença de anticorpos antitireoideanos<sup>(6,28)</sup>. O hipertireoidismo e o hipotireoidismo, na maior parte das vezes, estão associados à doença de Graves<sup>(11)</sup>.

A associação entre prurido e tumor ainda não está completamente esclarecida. Ela pode ser desencadeada pela carência de ferro, xerose, metabólitos tóxicos e por mecanismo imunológico<sup>(25)</sup>. No linfoma cutâneo de células T, pode surgir prurido intenso nas coxas e regiões glúteas, antes de ser feito o diagnóstico da doença<sup>(11,20,29)</sup>. Em pacientes com síndrome da neoplasia endócrina múltipla, o prurido unilateral sobre a região escapular ligado à deposição de substância amiloide pode estar presente<sup>(25,30)</sup>. Na síndrome carcinoide, o prurido, frequentemente, associa-se a rubor, por síntese de serotonina pelas células tumorais<sup>(23,25,31)</sup>.

O prurido psicogênico/psiquiátrico está relacionado a estresse, depressão, ansiedade e psicose. A síndrome de Ekbom surge em idosos, preferencialmente no gênero feminino. Esses pacientes acreditam estarem infestadas por moscas, formigas, parasitas em geral; eles se coçam provocando lesões na pele<sup>(23,25,32)</sup>.

O prurido induzido por fármacos pode ser localizado ou generalizado, agudo (menor que 6 semanas de duração) ou crônico (semanas ou meses)<sup>(11)</sup>. A patogênese é variável, podendo haver xerose, depósito de fármacos e seus metabólitos na pele, colestase, fototoxicidade, alterações neurológicas, insuficiência



**Figura 2.** Prurido com escoriações e erosões em pacientes com *diabetes mellitus*.

renal, uremia ou mecanismo desconhecido<sup>(6,9,11,33-35)</sup>. Inúmeros são os fármacos que podem causar prurido, sendo que os mais relevantes estão no quadro 1. O uso de vários fármacos concomitantemente torna difícil a busca pelo agente causador, o que ocorre principalmente no idoso. O prurido agudo induzido por fármacos sem eritema normalmente regride após sua suspensão; já o crônico requer uma conduta mais criteriosa, pois habitualmente não desaparece com a suspensão do fármaco<sup>(11)</sup>. A interrupção por 6 meses do fármaco suspeito é necessária para provar que é o causador do prurido crônico<sup>(9)</sup>. Normalmente, o prurido não responde ao uso de anti-histamínicos.

**Quadro 1.** Fármacos capazes de induzir ao prurido

Anti-hipertensivos	Bloqueadores dos canais de cálcio Bloqueadores beta-adrenérgicos Inibidores da enzima conversora da angiotensina
Antiarrítmicos	Amiodarona
Anticoagulantes	Heparina fracionada
Hipoglicemiantes	Metformina Glicazida
Antidiabéticos	Derivados de sulfonilureias Biguanidas
Hipolipêmicas	Lovastatina Sinvastatina
Antibióticos	Penicilina Vancomicina Cefalosporina Quinolonas Teicoplanina Sulfametoxazol-trimetoprima
Antimaláricos	Cloroquina Hidroxicloroquina
Psicoativos	Neurolépticos Inibidores da receptação da serotonina Antidepressivos tricíclicos
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Fenitoína Topiramato
Expansores de volumes plasmáticos	Hidroxiethylamidos
Outros	Anti-inflamatórios Corticosteroide Opioide Tamoxifeno

## Fisiopatologia

Durante muitos anos acreditou-se que o prurido caracterizava uma dor fraca. Porém, atualmente, sabe-se que as vias neurológicas são distintas<sup>(11,32,36)</sup>. O estímulo sensorial do prurido é captado por receptores localizados na pele (nociceptores: histamínicos, opioides, vaniloides e canabinoides). Por meio das fibras C não mielinizadas, o estímulo caminha para o corno

posterior da medula, tálamo e chega ao córtex cerebral. Nesse local, registra-se a percepção do prurido, que promove o desejo de coçar<sup>(11,36)</sup>. Quando os nociceptores são ativados, há liberação principalmente de substância P e peptídeos relacionados com o gene da calcitonina (CGRP). Esses neuropeptídeos estimulam os macrófagos, células endoteliais e mastócitos, promovendo a liberação de neuromediadores (histamina, prostaglandina, bradicinina, dentre outros)<sup>(11,37,38)</sup>.

Com o envelhecimento, a pele fica suscetível ao prurido por causa dos efeitos acumulativos do meio ambiente, tais como exposição à radiação ultravioleta, e concomitantemente verifica-se alteração nos componentes da pele (perda de hidratação, menor quantidade de colágeno, menor resposta imunológica e menor perfusão sanguínea)<sup>(6,39)</sup>. Dessa forma, pode ocorrer liberação dos neuromediadores descritos, desencadeando o prurido<sup>(11,40,41)</sup>.

Outra maneira de liberar neuromediadores é a ativação de receptores opioides específicos no Sistema Nervoso Central por opioides endógenos ou exógenos. Já os receptores vaniloides podem ser ativados pela capsaicina (substância vaniloide). Assim, sua administração diária pode resultar em dessensibilização das fibras nervosas aferentes, bloqueando a dor e o prurido<sup>(11,37,40,42)</sup>.

## Diagnóstico

Para investigar o prurido em um paciente idoso, é necessário começar por uma anamnese e um exame físico pormenorizados<sup>(9)</sup>. Isso auxiliará na busca por causas sistêmicas ou dermatológicas. É importante saber como e quando o quadro se iniciou, se o prurido é generalizado ou não, há quanto tempo os sintomas estão presentes (acima de 6 semanas é caracterizado como crônico), quais são os fatores de melhora ou piora, e se há variações conforme as épocas do ano ou piora durante a noite. Prurido com início abrupto é raro em causas sistêmicas; é frequentemente observado em infestações, dermatite de contato e com uso de determinados fármacos<sup>(9,17)</sup>.

Deve ser feito o exame do sistema tegumentar completo, com exposição total de todas as áreas da pele, a fim de analisar se há lesão. Caso a primeira esteja presente, é necessário saber se é primária ou secundária à coçadura<sup>(11)</sup>.

Mesmo depois da realização da anamnese e do exame físico completo, algumas dúvidas ainda podem restar sobre o diagnóstico. Dessa forma, é necessário utilizar os exames laboratoriais. Estes não devem ser solicitados de forma aleatória; o raciocínio sobre as hipóteses diagnósticas é essencial para a execução de uma boa clínica.

Os exames iniciais são: hemograma completo, dosagem de ferro sérico e ferritina, ureia e creatinina, velocidade de hemossedimentação, dosagem de hormônio tireostimulante (TSH), glicemia de jejum, provas de função hepática, radiograma de tórax e biópsia de pele com ou sem imunofluorescência. Se necessário, realizar *screening* para outras doenças: anticorpos anti-nucleares; sorologias para hepatites B e C; sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV); sangue oculto nas fezes; dosagem de paratormônio (PTH); eletroforese de proteínas; pesquisa de antígeno prostático (PSA); pesquisa de proteínas

anômalas; tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética dirigida à órgãos suspeitos<sup>(11)</sup>.

Vale lembrar a existência do prurido senil ou "*Willan's itch*". Esse é um diagnóstico de exclusão que deve ser considerado na inexistência de causa sistêmica ou dermatológica conhecida. Esse quadro se restringe a prurido generalizado, na ausência de xerose ou de outra causa conhecida. A designação de prurido senil foi dada em homenagem a Robert Willian (1757-1812), dermatologista e autor de uma das primeiras descrições deste prurido<sup>(43)</sup>.

O paciente que apresenta prurido deve ser acompanhado por um longo período, visto que este pode sinalizar uma doença sistêmica que se manifestará futuramente<sup>(10-12)</sup>. Muitas vezes o quadro passa por períodos de acalmia, nos quais os sintomas desaparecem, voltando a se manifestar em qualquer momento.

## Tratamento

### Medidas gerais

O tratamento do prurido na pessoa idosa é um desafio para o médico. As possíveis deficiências desse paciente em nível físico e cognitivo podem ser uma barreira para um tratamento adequado. O gerenciamento do prurido, nessa faixa etária, deve ser feito de forma individualizada, sendo analisadas as condições que o indivíduo apresenta, o uso de vários fármacos concomitantemente (atenção para as reações adversas a fármacos) e a gravidade dos sintomas.

Identificar e remover os fatores que agravam o prurido é o primeiro passo a ser dado. A seguir, é necessário educar o paciente para a realização correta do tratamento, começando pelas medidas gerais. Quebrar o ciclo vicioso "prurido *versus* coçagem *versus* prurido" é de extrema importância<sup>(6,11,43)</sup>. Muitas vezes, a xerose é extrema, facilitando o aparecimento de áreas eczematosas ou liquenificadas, nódulos ou pápulas queratóticas, caracterizando o prurigo<sup>(11)</sup>. Cortar as unhas do paciente pode ajudar a interromper esse fenômeno cíclico<sup>(6)</sup>.

Orientar o paciente a reduzir o tempo embaixo do chuveiro, não utilizar água quente nem sabonete em excesso, não fazer uso de roupas sintéticas são medidas gerais importantes para a diminuição da ocorrência de xerose cutânea e do prurido dela consequente.

A primeira linha do tratamento inclui a hidratação da pele com substâncias umectantes, emolientes e oclusivas. Dessa forma, a perda de água transepidermica vai diminuir e, possivelmente, haverá o impedimento da entrada de substâncias irritantes e outros agentes causadores do prurido. Como consequência, a função da barreira cutânea melhorará, reduzindo a xerose. A utilização do hidratante logo após o banho auxilia na retenção da umidade<sup>(6)</sup>.

### Tratamento tópico

#### Corticosteroides

Nas áreas com eczema e liquenificação, pode ser usado corticosteroide tópico por um curto período, que auxilia na cessação do ciclo vicioso. Os efeitos adversos são atrofia da pele, telangiectasia e supressão do eixo hipotálamo-hipofisário<sup>(6,13,44)</sup>.

## Imunomoduladores

Os imunomoduladores tópicos podem ser uma opção de tratamento do prurido nos casos de dermatite seborreica, doença do enxerto *versus* hospedeiro, prurigo nodular, prurido anogenital e dermatite atópica<sup>(6,44)</sup>. Esses fármacos são particularmente utilizados em idosos, pois não há risco de causar atrofia da pele, o que pode ser observado em alguns casos de uso de corticosteróide tópico.

## Anti-histamínicos

O anti-histamínico tópico doxepin é um potente antagonista dos receptores de histamina (H1 e H2). Seu uso é eficaz nas dermatites de contato e atópica<sup>(9,45-47)</sup>. A dose diária não deve exceder 3g.

## Mentol

O mentol é uma substância que promove a sensação de refrescamento da pele por agir nas fibras nervosas A delta. Dessa forma, pode haver melhora do prurido. A maior limitação é a eficácia em curto prazo desse produto, com duração, aproximadamente, de menos de 30 minutos<sup>(9)</sup>.

## Anestésicos

Agentes que contenham anestésico tópico, como a lidocaína e a benzocaína, podem ser usados no prurido localizado. Seu uso deve se restringir a, no máximo, três vezes ao dia, para que não ocorra sensibilização da pele. Outro composto que contém propriedades anestésicas é o polidocanol, o qual promove também hidratação da pele, reduzindo os sintomas pruriginosos<sup>(6)</sup>.

## Capsaicina

A capsaicina apresenta propriedade antipruriginosa, pois dessensibiliza as fibras nervosas sensoriais. É benéfica no tratamento de neuralgia parestésica, prurigo nodular e prurido urêmico<sup>(9,48,49)</sup>. Efeitos adversos, como ardor e dor no local da aplicação, podem surgir. Por esse motivo, utiliza-se a capsaicina em baixas concentrações e, se necessário, fazer uso de anestésico tópico antes da aplicação desse fármaco.

## Ativadores dos receptores canabinoides

Recentemente foram identificados receptores canabinoides (CB1 e CB2) em fibras nervosas sensoriais cutâneas, queratinócitos e mastócitos<sup>(11,50)</sup>. Assim, agonistas desses receptores, como a palmitoiletanolamina (PEA), têm efeitos antinociceptivos e inibem a hiperalgesia térmica<sup>(11,39,50)</sup>. São indicados para líquen simples crônico, prurido urêmico e prurigo nodular<sup>(11)</sup>.

## Tratamento sistêmico

### Anti-histamínicos

O uso de anti-histamínico deve ser reservado aos casos de prurido histamina-dependente, como, por exemplo, na urticária. Deve-se optar por fármacos que são pouco lipofílicos, assim a penetração no Sistema Nervoso Central é menor; produzindo menos efeitos adversos<sup>(9)</sup>. O emprego de anti-histamínicos em outros tipos de prurido é questionável. A primeira geração desses fármacos é utilizada em alguns casos por causa da sua propriedade sedativa, melhorando o quadro pruriginoso do paciente<sup>(8,9,48)</sup>.

## Antagonistas dos receptores de serotonina

Os antagonistas dos receptores de serotonina, como paroxetina e sertralina, também apresentam efeito antipruriginoso. Observou-se melhora nos casos de prurigo nodular, prurido colestático, policitemia vera e prurido paraneoplásico<sup>(9,51,52)</sup>.

## Agonistas e antagonistas opioides

Antagonistas  $\mu$  opioide, como a naltrexona, têm ação antipruriginosa no prurido colestático intratável. Seu uso deve ser feito de forma cautelosa em decorrência dos efeitos colaterais musculares e gastrintestinais.

O burtofanol é um analgésico inalatório K agonista e  $\mu$  antagonista opioide. É indicado no prurido intratável colestático e renal<sup>(8,11,21,42,50)</sup>.

## Neurolépticos

A gabapentina e a pregabalina são fármacos antiepiléticos que diminuem a transmissão neuronal. Ambas são eficazes no tratamento do prurido neuropático e no prurido intenso da insuficiência renal crônica, colestático e após queimadura<sup>(9)</sup>.

## Outros tratamentos

### Fototerapia

A fototerapia com ultravioleta B *narrow-band* é eficaz nos casos de prurido relacionado à uremia e naqueles crônicos de difícil controle<sup>(6,11,53)</sup>.

### Acupuntura

A acupuntura age na transmissão central e periférica da coceira, podendo ser benéfico em paciente com prurido neuropático, prurigo nodular, prurido urêmico<sup>(6,9,54)</sup>.

## CONCLUSÃO

Em uma sociedade hedonista, na qual a busca pelo prazer individual e bem-estar são as principais formas de realização pessoal, o envelhecimento se apresenta como um dos grandes desafios. Evidente é que a passagem dos anos, inexoravelmente, traz modificações em todo o organismo e, com a pele, esse processo não se dá de forma diferente.

Um sintoma bastante frequente e com maior prevalência após os 85 anos de idade é o prurido. Cabe destacar algumas das principais dermatoses que podem causar prurido nessa faixa etária: xerose, dermatite atópica, infestação (escabiose e pediculose), prurigo, eczema xerótico ou esteatósico.

O prurido é um sintoma que jamais deve ser subestimado, visto que este pode sinalizar a ocorrência de uma doença sistêmica. Uma boa avaliação, incluindo anamnese e exame físico completo, é de suma importância para que se possa fazer um raciocínio clínico adequado.

Juntamente da idade avançada, há um grande número de variáveis no paciente idoso, dificultando a abordagem médica na busca pela etiologia e tratamento eficaz para o prurido.

A escolha do melhor tratamento para o paciente deve levar em consideração suas limitações cognitivas ou físicas, o uso concomitante de vários fármacos, a gravidade do quadro e a possível ocorrência de efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

1. Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(3):548-54.
2. Mendes MR, Gusmão JL de, Faro AC, Leite RC. A situação social do idoso no Brasil: uma breve consideração. *Acta Paul Enferm*. 2005;18(4):422-6.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Em 2007, no Brasil, a esperança de vida ao nascer era de 72,57 anos [Internet]. Brasília; IBGE; 2008. Citado 2011 Nov 23. Disponível em: [http://saladeimprensa.ibge.gov.br/noticias?view=noticia&id=1&b\\_usca=1&idnoticia=1275](http://saladeimprensa.ibge.gov.br/noticias?view=noticia&id=1&b_usca=1&idnoticia=1275)
4. Peixoto SV, Giatti L, Alfradique ME, Costa-Lima MF. Custo das internações hospitalares entre idosos brasileiros no âmbito do Sistema Único de Saúde. *Epidemiol Serv Saude*. 2004;13(4):239-46.
5. Sittart JA, Zanardi FH. Prevalência das dermatoses em pacientes de 4ª idade. *Rev Soc Bras Clín Méd*. 2008;6(4):125-9.
6. Cohen KR, Frank J, Salbu RL, Israel I. Pruritus in the elderly: clinical approaches to the improvement of quality of life. *PT*. 2012;37(4):227-39.
7. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, Oztas P, Hayran M, Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol*. 2006;45(6):672-6.
8. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM*. 2003;96(1):7-26. Comment in: *QJM*. 2003;96(4):315.
9. Reich A, Ständer S, Szepietowski. Pruritus in the elderly. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):15-23.
10. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):291-4.
11. Pereira SM, Alchorne MM. Prurido no idoso. In: Lupi O, Belo J, Cunha PR. Rotinas de diagnóstico e tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Rio de Janeiro: Grupo Editor Nacional; 2010. p. 393-402.
12. Polat M, Öztas P, İlhan MN, Yalçın B, Alli N. Generalized pruritus: a prospective study concerning etiology. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(1):39-44.
13. Uddin F. Management of Pruritus. *InnovAiT: The RCGP J Assoc Training*. 2010;3(7):384-7.
14. Reamy B, Bunt C. A diagnostic approach to pruritus. *Am Fam Physician*. 2011;84(2):195-202.
15. Wolff K, Fitzpatrick TB, Eisen AZ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
16. Sun AJ, Keung AL, Sun CH. Evaluation of elderly patient with generalized pruritus. *J Hong Kong Geriatr Soc* [Internet]. 1993[cited 2012 Nov 21];2(1):20-2. Available from: <http://www.hkgs.org/Journal/v2199102/JHKGS9102p020.pdf>
17. Ward JR, Bernhard JD. Willan's itch and other causes of pruritus in the elderly. *Int J Dermatol*. 2005;44(4):267-73.
18. Yosipovitch G, Fleischer AB. Itch associated with skin disease. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(9):617-20.
19. Hartshorne S. Elderly (65 years and over). *CME J Geriatr Med*. 2004;22(9):529-32.
20. Misery L, Stander S, editors. *Pruritus*. London: Springer-Verlag; 2010.
21. 4th International workshop for the study of itch, 2007 Sep 9-11. San Francisco. *Acta Dermatol Venereol*. 2007;87:459-80. Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(4):339-50.
22. Peharda V, Gruber F, Kastelan M. Pruritus an important symptom of internal diseases. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat*. 2000;9(3):92-104.
23. Robertson KE, Muller BA. Uremic pruritus. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53(18):2159-70; quiz 2215-6. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53(20):2523.
24. Yonova D. Pruritus in certain internal diseases. *Hippokratia*. 2007;11(2):67-71.
25. Du Peloux Menagé H, Greaves MW. Aquagenic pruritus. *Semin Dermatol*. 1995;14(4):313-6.
26. Yamaoka H, Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, Ohta T, Furuta H, et al. Truncal pruritus of unknown origin may be a symptom of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(1):150-5. Comment in: *Diabetes Care*. 2010;33(1):210-2.
27. Artantas S, Gül U, Kilic A, Guler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med*. 2009;20(2):158-61.
28. Meyer N, Paul C, Misery L. Pruritus in cutaneous T-cell lymphomas: frequent, often severe and difficult to treat. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(1):12-7.
29. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol*. 2001;115(3):619-21.
30. Wilkin JK. Skin changes in the flushing disorders and the carcinoid syndrome. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, editors. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1993. p. 2131-6.
31. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG*. 2004;111(1):17-21.
32. Weisshaar E. Evidence-based medicine and pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(6):462-9.
33. Steckelings UM, Artuc M, Wollschager T, Wiehstutz S, Henz BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as inducers of adverse cutaneous reactions. *Acta Derm Venereol*. 2001;81(5):321-5.
34. Reich A, Ständer S, Szepietowski JC. Drug-induced pruritus: a review. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(3):236-44.
35. Greaves MW. Recent advances in pathophysiology and current management of itch. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36(9):788-92.
36. Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Biró T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol*. 2006;126(8):1705-18.
37. Wallengren J. Neuroanatomy and neurophysiology of itch. *Dermatol Ther*. 2005;18(4):292-303.
38. Paus R, Schmelz M, Biro T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1174-86.
39. Yesudian PD, Wilson NJ. Efficacy of gabapentin in the management of pruritus of unknown origin. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1507-9.
40. Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach. (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity. *Skin Res Technol*. 2005;11(4):221-35.
41. Ständer S, Wheisshar E, Luger TA. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp Dermatol*. 2008;17(3):161-9.
42. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Exp Opin Pharmacother*. 2010;11(10):1673-82.
43. Patel T, Yosipovitch G. The management of chronic pruritus in the elderly. *Skin Therapy Lett*. 2010;15(8):5-9.
44. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(4):613-6.
45. Drake LA, Millikan LE. The antipruritic effect of 5% doxepin

- cream in patients with eczematous dermatitis. Doxepin Study Group. *Arch Dermatol.* 1995;131(12):1403-8. Comennt in: *Arch Dermatol.* 1996;132(9):1130-1.
46. Smith PF, Corelli RL. Doxepin in the management of pruritus associated with allergic cutaneous reactions. *Ann Pharmacother.* 1997;31(5):633-5.
  47. Szepietowski JC, Reich A. *Pruritus: pathomechanism, clinics, treatment.* Washington, DC: Poznan: Termedia Publishing House; 2010.
  48. Ständer S, Luger T, Metz D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(3):471-8.
  49. Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. Cannabinoid system in the skin: a possible target for future therapies in dermatology. *Exp Dermatol.* 2009;18(8):669-79.
  50. Shaw RJ, Dayal S, Good J, Bruckner AL, Hoshi SV. Psychiatric medications for the treatment of pruritus. *Psychosom Med.* 2007; 69(9):970-8.
  51. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, Weishaupt C, Weishaupt C, Heuft G, et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(1):45-51.
  52. Tivoli Y, Rubenstein R. Pruritus: an updated look at an old problem. *J Clin Anesth Dermatol.* 2009;2(7):30-6.
  53. Carlsson CP, Wallengren J. Therapeutic and experimental therapeutic studies on acupuncture and itch: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(9):1013-6.