

Fundada em 1989

Presidente

Antonio Carlos Lopes

Vice-Presidente

César Alfredo  
Pusch Kubiak

Secretário

Mário da Costa  
Cardoso Filho

1º Tesoureiro

Sergio E. Graff

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

101

Revisor *ad hoc*: alicerce sólido na construção de uma revista científica

*Ad hoc reviewer: solid foundation in building a scientific journal*

Dr. Eros Antonio de Almeida

### ARTIGOS ORIGINAIS

102

Treatment adherence and life quality of diabetic patients assisted in the primary care division

*Aderência ao tratamento e qualidade de vida de pacientes diabéticos assistidos na atenção primária de saúde*

Maria Stella Jakeline Alves de Farias, Cristiana Cristiana Lumack do Monte Agra, Lillian Kerly Alves de Araujo, Divanise Suruagy Correia, Jairo Calado Cavalcante

108

Percepção de dispneia em repouso e em atividades físicas habituais em diferentes graus de obesidade

*Perception of dyspnea at rest and in daily physical activities in varying degrees of obesity*

Saulo Maia d'Ávila Melo, Raimundo Sotero de Menezes Filho, Valdinaldo Aragão de Melo

114

Predictors of mortality in a cohort of acute kidney injury patients

*Preditores de mortalidade em uma coorte de pacientes com lesão renal aguda*

Talita Machado Levi, Sérgio Pinto de Souza, Márcia Sampaio de Carvalho, André Barreto Cunha, Constança Margarida Sampaio Cruz

120

Pharyngeal transit adaptation to bolus volume and consistency in Chagas' disease

*Adaptação do trânsito faríngeo ao volume e consistência do bolo deglutido na doença de Chagas*

Carla Manfredi Santos, Rachel Aguiar Cassiani, Weslania Viviane Nascimento, Roberto Oliveira Dantas

124

Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA

*Identification and characterization of drug interactions in prescriptions of the intensive care unit of a public hospital in the city of Feira de Santana, BA*

Karoline Neris Cedraz, Manoelito Coelho dos Santos Junior

131

Caracterização clínica de pacientes com artrite psoriásica

*Clinical characterization of patients with psoriatic arthritis*

Danilo Garcia Ruiz, Mário Newton Leitão de Azevedo, Omar Lupi da Rosa Santos

134

Clinical characterization of patients with psoriatic arthritis

*Caracterização clínica de pacientes com artrite psoriásica*

Danilo Garcia Ruiz, Mário Newton Leitão de Azevedo, Omar Lupi da Rosa Santos

137

Mercado de trabalho médico no estado de São Paulo: análise das ofertas de empregos contidas no site "Banco de Empregos Médicos"

*Medical job market in the state of São Paulo: investigation of job proposals in the site "Banco de Empregos Médicos"*

Alessandra Lamas Granero Lucchetti, Giancarlo Lucchetti

144

Características clínicas e demográficas de pacientes submetidos ao transplante cardíaco ortotópico em um serviço de saúde brasileiro

*Demographic and clinical characteristics of patients submitted orthotopic cardiac transplant in Brazilian health services*

Élide Sbardellotto Mariano da Costa

149

Anticorpos anti-C1q e sua correlação com atividade do lúpus eritematoso sistêmico

*Anti-C1q antibodies and systemic lupus erythematosus activity*

Ítalo Gusmão, Carlos Geraldo Guerreiro de Moura, Cristóvão Luis Pitanguiera Manguiera, Mário de Seixas Rocha, Constança Margarida Sampaio Cruz

154

Qualidade das prescrições médicas em um Centro de Saúde Escola da Amazônia Brasileira

*Quality of medical prescriptions in a School Health Center of the Brazilian Amazon*

Letícia Nobre Lopes, Kamilla Pinheiro Garcia, Luana Guimarães Dias, Luana Raposo Soares, Alane Miranda Leite, José Antônio Cordero da Silva

159

Desenvolvimento de um protótipo de software para quantificar a gordura epicárdica em imagens de tomografia computadorizada

*Development of a software prototype to quantify the epicardial fat in computer tomography images*

Lucas Roberto Kochenborger, Fabio Koehler, Marta Rosecler Bez, Guido Rosito, Cecília Dias Flores

### RELATOS DE CASOS

165

Pseudolinfoma cutâneo: relato de caso

*Cutaneous pseudolymphoma: case report*

Maurício Felippi de Sá Marchi, João Carlos Domiciano da Silva, Alysso Rafael Fabris, Karla Patrícia Casemiro, Joice Fátima de Sá, Rodrigo Kraft Rovere

168

Síndrome de Swyer James-McLoad: relato de casos

*Swyer James-Mc Load syndrome: case reports*

Juliana Peraro Miguel, Karen Anny Chan, Wylho Marcos Casagrande, Hugo Alejandro Vega Ortega

172

Lesão renal aguda por consumo de carambola: relato de caso e revisão da literatura

*Acute kidney injury due consumption of star fruit: case report and literature review*

Alexandre Roberti, Mauri Félix de Sousa, Mayra Rabelo dos Santos, Isadora de Oliveira Cavalcante, Isadora Roberta de Oliveira, Jéssica Caroline de Oliveira, Jhulia Gabriela Duarte de Sousa

### ARTIGOS DE REVISÃO

178

Impact of bariatric surgeries on diabetes outcomes

*Impacto da cirurgia bariátrica no resultado do diabetes*

Elza Muscelli, Hugo Muscelli Alecrim

## Revisor *ad hoc*: alicerce sólido na construção de uma revista científica

### *Ad hoc reviewer: solid foundation in building a scientific journal*

---

É possível que o leitor da revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica não tenha conhecimento da rotina necessária para que ela receba este volume que folheia, com informações que poderão auxiliá-lo no entendimento de temas e em condutas a serem oferecidas aos doentes. Também, deverá ter contato com periódicos publicados por outras especialidades médicas e passar despercebido aos menos atentos, diferenças ocorridas entre estes e o da Sociedade Brasileira de Clínica Médica. O encaminhamento de um artigo científico para publicação é, geralmente, por demanda do autor, cabendo ao editor a prerrogativa de aceitá-lo ou não. Embora possa parecer simples, existe um processo editorial longo a ser percorrido, uma vez que o editor entenda que o artigo esteja dentro do escopo da revista e dê prosseguimento a este processo. É sobre um passo deste processo editorial, o segundo após o recebimento do artigo pelo editor, que faremos comentários por entendermos que seja o mais técnico, exija maior responsabilidade, trabalho voluntário e que apresenta diferenças entre a revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica e de periódicos publicados por outras especialidades médicas: a participação de revisores *ad hoc*. Por mais dedicado e especializado que o editor seja, é impossível a ele decidir sobre todos os aspectos que envolvem os artigos científicos encaminhados à revista, pela qual ele seja responsável. Assim, esta função é delegada a outros que dominem o assunto em profundidade e possam analisar artigos em menor quantidade, portanto, com melhores critérios. Este passo do processo editorial é o principal responsável pela credibilidade a ser dada a determinado periódico. O painel de revisores *ad hoc* da revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica conta com, aproximadamente, duzentas pessoas e, por ocasiões, ainda falta colaboradores ou alguns são sobrecarregados. Este painel para revistas de outras especialidades se limita a colegas que irão analisar artigos específicos daquela área, enquanto para a de Clínica Médica serão necessários especialistas de outras áreas, além dos clínicos, uma vez que a demanda vem a ser muito variada e, muitas vezes, específica. Vejam os senhores que neste volume da revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica teve artigos envolvendo as áreas de endocrinologia, nefrologia, otorrinolaringologia, gastroenterologia, infectologia, farmacologia, cardiologia, reumatologia, dermatologia, patologia e, por incrível que pareça, ginecologia/obstetrícia e técnica em informática. Embora, soberana sobre todas as demais, seria impossível uma avaliação de todos os temas apenas pela clínica médica. Não poderia ser diferente, uma vez que o escopo da revista é a de levar o conhecimento médico em geral aos colegas clínicos e, assim, ela engloba artigos envolvendo todas as áreas do conhecimento médico. Embora dificuldades tenham sido encontradas na manutenção do painel de revisores e ampliação, temos tido a colaboração necessária e suficiente de colegas de todas as áreas para que a revista se mantenha ativa e de boa qualidade. Além do agradecimento do editor figurado na última página do último volume do ano, geralmente os revisores não recebem nenhuma outra forma de ressarcimento do tempo gasto nestas análises, o que não é pequeno, além da responsabilidade implicada neste trabalho. Assim, dada a devida importância deste passo editorial, a Sociedade Brasileira de Clínica Médica tem reconhecido este trabalho oferecendo aos colegas revisores, principalmente aos mais dedicados, a participação no Congresso da Sociedade realizado a cada dois anos. Reconhece, também, que é insuficiente e que deveria ser estendido a todos, mas o assunto é pauta permanente das reuniões do conselho editorial, com tendência a cada vez mais, prestigiar de modo objetivo este trabalho ímpar na construção de cada volume da revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica.

**Dr. Eros Antonio de Almeida**

Co-editor da Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica

# Treatment adherence and life quality of diabetic patients assisted in the primary care division

## *Aderência ao tratamento e qualidade de vida de pacientes diabéticos assistidos na atenção primária de saúde*

Maria Stella Jakeline Alves de Farias<sup>1</sup>, Cristiana Cristiana Lumack do Monte Agra<sup>1</sup>, Lílian Kerly Alves de Araujo<sup>1</sup>, Divanise Suruagy Correia<sup>1</sup>, Jairo Calado Cavalcante<sup>1</sup>

Received from Universidade Federal do Alagoas, Maceió, AL, Brazil.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** This study sought to evaluate the association between treatment adherence and life quality of diabetic patients assisted in Primary Health Care Units of four cities of Alagoas. **METHODS:** It was an observational study based on a quantitative approach of transversal investigation. Data came from diabetic patients who were helped out in Primary Health Care Units of the Health Public System of Alagoas/Brazil, from December 2009 to July 2010, in four cities of the state and through the application of socioeconomic and demographic questionnaires and the Morisky-Green and World Health Organization Quality of Life BREF (WHOQOL-BREF) tests. For the analysis, it was used the resources of the Epi Info program. **RESULTS:** The sample consisted of 711 diabetic patients, predominantly female (71%). The mean age was 61.1, the majority declared to be married, having an average of 4.5 live children. Most were of low education and did not perform any paid activity; 43.4% live with a Brazilian minimum wage or less. It was observed that 61.5% of the population studied was diagnosed with the disease for more than five years. The study showed a better life quality in the social domain of WHOQOL-BREF. According to the Morisky-Green test, there was a higher frequency of patients with an intermediate class of adherence. The study also showed a good adherence to the treatment and a satisfactory evaluation for the general life quality of the population and an association between these two factors. **CONCLUSION:** There was better correlation between adherence and the quality of life in the social field.

**Keywords:** Diabetes mellitus; Medication adherence; Quality of life; Socioeconomic factors; Primary health care; Questionnaires

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** Este estudo procurou avaliar a associação entre a adesão ao tratamento e qualidade de vida de pacientes diabéticos atendidos em Unidades Básicas de Saúde de quatro cidades de Alagoas. **MÉTODOS:** Foi um estudo observacional com base em uma abordagem quantitativa de investigação transversal. Os dados vieram de pacientes diabéticos que foram ajudados em Unidades Básicas de Saúde do Sistema Público de Saúde de Alagoas/Brasil, de dezembro de 2009 a julho de 2010, em quatro cidades do Estado e por meio da aplicação de questionários socioeconômicos e demográficos e Morisky-Green e testes *World Health Organization Quality of Life BREF* (WHOQOL-BREF). Para a análise, foram utilizados os recursos do programa Epi Info. **RESULTADOS:** A amostra foi composta de 711 pacientes diabéticos, predominantemente do sexo feminino (71%). A idade média foi de 61,1 anos, a maioria declarou ser casado, com uma média de 4,5 filhos vivos. A maioria era de baixa escolaridade e não realiza qualquer atividade remunerada: 43,4% vivem com um salário mínimo brasileiro ou menos. Observou-se que 61,5% da população estudada foram diagnosticadas após mais de cinco anos da doença. O estudo mostrou uma melhor qualidade de vida no domínio social do WHOQOL-BREF. De acordo com o teste de Morisky-Green, houve uma maior frequência de pacientes com uma classe intermediária de aderência. O estudo também mostrou uma boa adesão ao tratamento e uma avaliação satisfatória para a qualidade de vida geral da população, e ainda uma associação entre esses dois fatores. **CONCLUSÃO:** Houve melhor correlação entre adesão ao tratamento e qualidade de vida no campo social.

**Descritores:** Diabetes mellitus; Adesão à medicação, Qualidade de vida; Fatores socioeconômicos; Atenção primária à saúde; Questionários

### INTRODUCTION

With the increase in life expectancy and the consequent aging of the population, chronic degenerative-diseases have been the major cause of mortality and disability worldwide, accounting for 59% of the 56.5 million of annual deaths. They have been known as non-transmissible diseases and include illnesses like diabetes, obesity and cancer as well as cardiovascular and respiratory diseases<sup>(1)</sup>.

1. Universidade Federal do Alagoas, Maceió, AL, Brazil.

Data de submissão: 24/09/2013 – Data de aceite: 14/11/2013

Conflict of interests: none.

#### Endereço para correspondência:

Maria Stella Jakeline Alves de Farias  
Universidade Federal de Alagoas  
Av. Lourival Melo Mota, s/ número – Tabuleiro do Martins  
Zip code: 57072-970 – Maceió, Al, Brazil  
E-mail: mariastella\_12@hotmail.com

Diabetes mellitus (DM) is a serious public health problem because of its high incidence in the population, its complications, mortality, high financial and social costs involved in the treatment and a significant deterioration in the quality of life of the people<sup>(2)</sup>. It demands a lifetime of careful behavior and personal care for the blood glucose to be kept as close as possible of normal levels<sup>(3)</sup>. Despite the considerable growth of the diabetic population, there are a few patients who have access to recommended treatment in Brazil, which implies in very few chances to control the complications of this disease, the chronic ones in particular<sup>(4)</sup>.

The long-term treatment of diabetes is reflected in a lower medication adherence, while the detail of not achieving the therapeutic goals intention related to a greater number of hospitalizations, worse quality of life and higher costs spent on the disease, since the complications straighten out earlier and more intensively. From the perspective of both patients and health care, the treatment of diabetes is complex and difficult to be made, which has caused inadequate control and assistance levels of low quality<sup>(1)</sup>.

The Self-Care Deficit Theory argues that adherence is a dynamic process that depends on the willingness of clients and their perception about the illness. There is the necessity for the people to assume that the control of the disease is beneficial for themselves, according to its internal and external guidelines will develop the process of self-care which, combined with the support of professionals, enables the clients to make effective their treatment, or at least more effective<sup>(1)</sup>.

The World Health Organization (WHO) put together experts from around the world and defined life quality as the persons perception about their position in life, in the context of culture and system of values in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. This concept is wide and encompasses the construct complexity and inter-relates the environment with the psychological and physical principles and with the social relations and personal beliefs as well as with the level of independence<sup>(5)</sup>.

Another focus given to the life quality consists in evaluating the impact of diseases and the treatments on patients' lives, a condition that is called of Health Related Quality of Life (HRQOL)<sup>(6)</sup>. However, it is still a challenge for professionals to understand what life quality is and how to measure it in a reliable way. A useful method to evaluate it is based on the instruments that transform subjective measures in objective data that can be quantified and analyzed, apart from being an important tool to verify the impact of health interventions in patients. Studies using these instruments have shown that diabetic patients have lower levels of Quality of Life (QOL) than patients without this disease.

Be healthy with diabetes does not depend only on the correct completion of a treatment and its success. It also depends on the way the persons live with their health condition, whether or not they know their possibilities and limits, the support they receive and their access to a health education based on the dialogue, so as to give the person the conditions of self-expression and for building new ways to deal with the illness. It is necessary not only to identify the available resources, but especially to know

those that may provide a welfare that can be greater and closer to the habits and routines of the people. It is important to state that starting at this time people learn on how to live with these factors, how to establish new goals and how to build roads to reach them<sup>(4)</sup>.

In Brazil, the literature on quality of life associated to diabetes is still scarce, especially with populations of low socioeconomic profile<sup>(7)</sup>. Under this perception, the present work studied the association between treatment adherence and life quality of diabetic patients assisted by Primary Health Care Units, in four cities of Alagoas.

## METHODS

This was an observational research based on a quantitative approach of the transversal investigation type. The sample consisted of all 711 diabetic patients enrolled in the Registration List and Follow up System for Hypertensive and Diabetics Patients (HIPERDIA) system for the treatment of Hypertension and Diabetes in the Family Health Program (FHP) of the Ministry of Health, which comprises a total of twenty-six Basic Health Units (BHU) of four pole cities. These cities are: Arapiraca, Penedo, Santana do Ipanema and Maceió, places used for the preparation of medical students of the Federal University of Alagoas.

A pretest with hypertensive and diabetic people was carried out through the application of 40 questionnaires in each selected city. Based on the pretest for Maceió, it was calculated a difference of minimum average of 0.3 and the sample was 772. It was also utilized as an inclusion criteria the condition of being diabetic. Excluding the questionnaires with filling mistakes, the final sample was 711. People were chosen through a simple draw of the entrance number in the list of Hypertensive and Diabetic patients of each unit.

Data collection was conducted from December 2009 to July 2010. Patients were interviewed during medical sessions which took place in the health clinics or home visits, both previously scheduled by the community health workers. The socio-demographic and economic profile was evaluated through the application of a questionnaire which contained the following variables: gender, age and marital status, number of born and live children, education, monthly family income, occupation and origin.

The adherence to treatment was evaluated through the use of the Brazilian version of the "Self-Reported Morisky measure of medication adherence scale" (TMG)<sup>(8)</sup>. This is the most used questionnaire in Brazil to evaluate treatment adherence. It has been validated in the U.S., using as gold-standard the blood pressure control. The version of TMG used consisted of the following questions: 1) Do you sometimes have trouble in remembering taking your medication? 2) Do you sometimes neglects to take your medication? 3) When is feeling better, do you sometimes stop taking your medication? 4) Sometimes if you feel worse when taking medication, you stop taking it? A limitation of this test is evaluating only adherence to medication, not taking into account the adherence to the non-pharmacological treatment<sup>(9)</sup>.



It would appear as upper-class membership those patients who answered "NO" to all the questions, intermediate the patients who said "NO" to one to three questions and the lower class for those who answered "YES" to all questions. For the purpose of analysis, in this study, it was considered that there was compliance with those classified as high and intermediate and noncompliance with those in the lowest class, in accordance with the Morisky classification<sup>(6)</sup>.

To measure quality of life, the World Health Organization/WHO questionnaire World Health Organization Quality of Life BREF (WHOQOL-BREF) was used. This test is one of the most influential instruments and it is widely used to assess quality of life for research in internal medicine and mental health. It was designed to make international cross-culturally comparable quality of life evaluations. The need for short instruments that require little time to fill it out, but with satisfactory psychometric characteristics, has made the Quality of Life Group of the WHO to develop a shortened version. It assesses the individual's perceptions in the context of their culture and value systems, and their personal goals, standards and concerns. This instrument consists in a 26 question-questionnaire and covers the following domains: physical, psychological, social relations and the environment<sup>(5,10)</sup>. For the statistical analysis, data collected were managed and analyzed using EpiInfo Version 3.5.1. The analysis was by non-parametric statistics (Kruskal-Wallis) using a significance level of 0.05.

The project was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Alagoas, under the protocol number 012876/2009-96.

## RESULTS

A total of 711 diabetics were studied, 71.0% were female and 63.0% reported being married. With regard to education and occupation, 38.5% were illiterate and many were presented as inactive (43.0%), considering the retired, unemployed, pensioners and beneficiaries. There was a 31.2% share of housewives and a minimum of 0.7% of students. There was a total of 17.5% of respondents coming from Maceió, 4.0% from other capitals and the remaining from other Brazilian cities (Table 1).

The age group ranged from 15 to 92 years, averaging 61.14. From the 711 diabetic respondents, 675 reported having children (mean 6.2, SD±4.7), 93.67% reported that these children are alive (mean 4.5, SD±3.1). Most patients have/had a monthly family income equal to or less than one Brazilian legal minimum wage (Table 2). The time of diagnosis of diabetes mellitus in the population studied ranged from 1 to 50 years with an average of 9.8 years (±8.05). When distributed according to duration of diabetes, 55.5% were under 10 years of diagnosis, while 44.5% were diagnosed more than 10 years (Table 2).

It was observed that the domain of the WHOQOL-Bref, with the highest mean score, was the social (68.2, SD=±17.47), followed by the psychological (61.43, SD=±16.71), the Environmental (54, 27. SD=±13.67) and the Physical (53.64, SD=±18.31).

**Table 1.** Qualitative sociodemographic characteristics of diabetic patients, Alagoas, 2010

Characteristics	n	%	IC <sub>95%</sub> *
Gender			
Female	505	71,0	67,5-74,3
Male	206	29,0	25,7-32,5
Total	711	-	-
Marital status			
Married	444	63,0	59,3-66,5
Single	100	14,2	11,7-17,0
Divorced	56	7,9	6,1-10,3
Inhabitants	16	2,3	1,3-3,7
Widower	89	12,6	10,3-15,4
Ig	06		
Total	711	-	-
Schooling			
Illiterate	274	38,5	35,0-42,2
Elementary school	343	48,2	44,5-52,0
High school	78	11,0	<sup>8</sup> ,8-13,6
Higher education	16	2,3	1,3-3,7
Total	711	-	-
Occupation			
Student	5	0,7	0,3-1,7
Active	177	25,1	22,0-28,5
Inactive	303	43,0	39,3-46,7
Home	220	31,2	27,8-34,8
Ig	06		
Total	711	-	-
Origin			
Maceió	122	17,5	14,8-20,6
Other capitals	28	4,0	2,7-5,8
Other cities	546	78,4	75,2-81,4

When using the TMG to classify adherence to the treatment of diabetic patients in the study, it was observed that there was a higher percentage of patients with intermediate degree of membership, corresponding to 66.7%. Emphasis must be given to the fact that there was compliance between the intermediate and the high classified groups (27.8%), giving a total of 94.5%, while the non-adherents confirmed the lowest grade (5.5%).

The scores of the WHOQOL-bref were correlated to the degree of membership according to the results of the TMG. The present study showed higher mean scores when related quality of life for membership. The association between social dominance and membership was the one that resulted in a higher average, corresponding to 15.1336 (SD=± 2.69), followed in descending order, by the psychological, the environmental areas and the physical (mean=14.0253 and SD=±2.65, mean=12.8858, SD=±2.11, mean=12.8341, SD=± 2.85), respectively.

**Table 2.** Quantitative sociodemographic characteristics of diabetic patients, Alagoas, 2010

Characteristics	n	%	CI <sub>95%</sub>
Age (years)			
15 - 29	12	1,7	0,9-3,0
30 - 44	49	7,0	5,2-9,1
45 - 59	276	39,1	35,5-42,9
60 - 74	293	40,6	37,9-45,3
75 or +	75	10,6	8,5-13,2
Ig	06		
Total	711	-	-
Monthly family income (MFI)			
<1 Minimum wage (MW)	314	45,1	41,3-48,8
1 - 2 MW	246	35,3	31,8-39,0
2 or + MW	137	19,7	16,8-22,8
Ig	14		
Total	711	-	-
Duration of diagnosis (years)			
1 - 4	188	26,7	23,5-30,2
5 - 9	203	28,8	25,5-32,4
10 - 14	147	20,9	18,0-24,1
15 - 19	61	8,7	6,7-11,1
20 - 24	60	8,5	6,6-10,9
25 - 29	16	2,3	1,3-3,7
30 or +	29	4,1	2,8-5,9
Ig	07		
Total	711	-	-

n: number of patients in the sample; CI: confidence interval; SD: standard deviation.

The results were significant according to the test of two samples by Mann-Whitney/Wilcoxon (Kruskal-Wallis test for two groups), as the values of "p" from the correlation between WHOQOL and Morisky were all smaller than 0.05 (Table 3).

## DISCUSSION

The epidemiological profile of the diabetic population here studied was characterized by a predominance of females (Table 1), coinciding with the literature which shows predominance on the planet of a female population<sup>(11)</sup>. This partly explains the higher proportion of women affected by the disease, and that are identified by a more frequent search for health services<sup>(11)</sup>. The cardiovascular protection provided by female hormones, lower

consumption of tobacco and alcohol, apart from an increased demand for medical care are also hypotheses raised by some authors to explain the population difference between sexes<sup>(6)</sup>.

The age ranged from 15 to 75 years old, average of 61.14 and a predominance of individuals aged 45 to 59 (39.1%) and 60 to 74 years (40.6%) (Table 2). *Diabetes mellitus* is more prevalent in over 35-year old persons<sup>(11)</sup>. It was found that the frequency of diabetic people considerably increases after the age of 40 and the maximum peak occurs in the range of 61 to 70 years. The decrease in the frequency of diabetic patients from the age of 80 may be related to the number of patients, since at this age, many have died from this or other diseases<sup>(3)</sup>.

Regarding the marital status, many people said they were married with an average of 4.5 ( $\pm$  3.1) live children. These data probably and positively interfere with the treatment adherence as the WHO points out that the individuals marital status influences on the family dynamics and self-care. For the elderly, predominant group age at this study, the family composition may be a decisive factor for the lack of stimulus to self-care and sheltering (Table 1)<sup>(11,12)</sup>.

It was observed that 38.5% of respondents were illiterate and 48.2% had primary education and the functional illiterates were included in this group. In accordance with the Brazilian Institute of Geography and Statistics they have less than four years of study (Table 1). This low schooling produces negative results in health care, because of the instructions complexity and information that patients need to obtain<sup>(13)</sup>.

Low education level can also complicate the learning process because, as the therapeutic complexity increases, the patients require more complex cognitive abilities so as to keep their metabolic control<sup>(13)</sup>. Diabetics with low capability of understanding on health issues present greater complications and little control of blood glucose levels, and have little knowledge about their disease<sup>(6)</sup>.

In terms of monthly household income, 80.4% had incomes less than two minimum wages (MW), and 45.1% live on less than one. Such socio-economic indicators produce impact on the quality of life, tending to take to a bad or good index when under or over two MW, respectively. The monthly income also affects the individual behavior in terms of health, quality of treatment, social support, community resources and in the knowledge related to the disease, as well as in physical activities development, diet and treatment choices<sup>(14)</sup>. Related to the medication, most patients use drugs called oral antidiabetics instead insulin, and different kinds of these drugs can be taken without costs. They are part of the National List of Essential Medicines, being subsidized by the government and can be taken on the Primary Care Health Units. Despite being known

**Table 3.** Correlation between adherence by the Morisky test and the WHOQOL-BREF domain, Alagoas, 2010

Morisky	WHOQOL-bref							
	Physical domain		Psychological domain		Social domain		Environmental domain	
	Mean $\pm$ SD	p	Mean $\pm$ SD	p	Mean $\pm$ SD	p	Mean $\pm$ SD	p
<b>Adherence</b>	12,83 $\pm$ 2,85	0.0061	14,03 $\pm$ 2,65	0.0086	15,13 $\pm$ 2,69	0.0147	12,89 $\pm$ 2,11	0.0037
<b>Non-Adherence</b>	12,27 $\pm$ 2,99		13,59 $\pm$ 2,68		14,64 $\pm$ 2,88		12,43 $\pm$ 2,25	0,0037

\*SD: standard deviation.

the importance of access to these essential medicines, researchers have shown that the Brazilian System of Health has failed to guarantee the right to free access to standard medications for the treatment and when the population has low education, they do not argue for their rights.<sup>(15)</sup>

A good number of the population here studied, 74.9% did not perform any paid activity. Of these, 43.0% were retired, unemployed, pensioners and beneficiaries and 31.2% were housewives (Table 1). This information should be taken into account, since the people who remain active can get personal satisfaction, can increase the social interaction and can facilitate the physical and mental health<sup>(16)</sup>. Results of a study showed that inactive individuals show a greater deterioration of life quality which, in many cases, interferes in the treatment, and the rehabilitation process is better when individuals are still working<sup>(17)</sup>.

It was observed that 73.3% of the population received the disease diagnostic five or more years ago (Table 2). This can indicate a low early detection of this disease among users of the service. It is imperative to reinforce the importance of detecting early risk factors for developing diabetes as well as the importance of establishing and strengthening links between the carriers of this disease and the basic unit as essential elements in the prevention and control of this illness<sup>(3)</sup>. This fact must consider the relationship that exists between the duration of diabetes mellitus and the onset of microvascular complications<sup>(13)</sup>. Soon after diagnosis and during the first two years after it, there is a period of difficult adaptation to diabetes and the patterns of adherence to the treatment are settled within two to four years, and the adherence patterns early established tend to persist in the course of the disease<sup>(4)</sup>.

In regard to the scores of life quality, they are a positive scale because as higher is the score, the better is the quality of life<sup>(18)</sup>. The results indicate that diabetic patients had a better quality of life in the social area (mean score 68.2) and the detail of this domain, which refers to sexual activity, had a higher satisfaction rate (54.8% of respondents). Sex, apart from the reproductive and pleasurable aspects, is a way of expressing affection: men and women feel themselves valued by the desire awakened and their self-esteem is reduced when this no longer occurs<sup>(19)</sup>. One study with older women shows that forgetting and the feeling that they are less attractive were associated with the worst quality of life<sup>(20)</sup>.

The area that contributed less to the overall quality of life was the physical. In it the question of greater score was the need for medical treatment in daily life. In chronic diseases such as diabetes, treatment requires behavioral changes in relation to diet, drug intake and lifestyle. Such changes may compromise the quality of life if there is no adequate guidance in connection with the treatment or no recognition on the importance of complications that arise from this disease<sup>(11)</sup>.

Several factors influence adherence to treatment. Among others, stands out the knowledge of the patients about the disease and their behavior related to the medication intake<sup>(1)</sup>. For the identification of non-adherent patients, some resources such as the serum control of drug, pill counts and observation on the occurrence of adverse reactions, appraisal of the prescriptions and questionnaires may be used<sup>(6)</sup>.

Adherence to drugs prescription is still a major problem in clinical management of patients that are under conditions that were treated with medications for chronic use and modification of lifestyle. Items of this questionnaire are related to the barriers in terms of drugs intake and allow health professionals to reinforce positive behaviors connected with the adherence to treatment<sup>(21)</sup>, which is confirmed by the results, where there was a higher frequency of patients with intermediate grade of adherence.

Regarding the correlation between the classification of the Morisky test and the domains of WHOQOL-Bref, the higher the score (Table 3) the lower the carelessness and negligence in the use of medicines. In this study the best therapeutic adherence was observed in the social sector through a higher mean score (Table 3), the patients were satisfied with the social support, and especially with the personal relationships and sexual activity; variants have provided the population a good treatment adherence.

It is undeniable that the better the social support is available to patients, more they feel they are emotionally more secure to adhere to treatment, because the social support makes them to feel more comfortable to talk about their disease and about the difficulties in the handling of some therapeutic measures<sup>(22)</sup>.

Personal relationships are crucial to complete drug therapy because patients who report having support, whether provided by family or friends, show a higher prevalence of adherence to treatment. Family participation in the educational process contributes to the treatment, as it stands as a source of emotional support at times when the diabetic patient is weak for facing the disease challenges<sup>(23)</sup>. A study on chronic fatigue confirms the necessity of working aspects of social relations and the reduction of social isolation in individuals with chronic diseases<sup>(24)</sup>.

Another facet of the social area that contributed to the treatment adherence was the sexual activity (Table 3). It suggests that frustration with sexual life affects self-esteem and self-image and causes a decline in health, in a general way. At this context, it is understood that the problems of everyday, together with some other complications that arise from chronic diseases, need to be worked in the aspects which reflect the interaction and individual adaptation to the disease and to the environment<sup>(25)</sup>.

It is estimated that the psychosocial discomfort may have a negative impact on the ability of the patient to initiate and maintain basic recommendations of self-monitoring and psychological problems like depression and anxiety that directly affect the treatment adherence<sup>(26)</sup>.

There was also a positive correlation between the psychological field and adherence to treatment for most patients of the sample (Table 3). Such a correlation, also found in a study conducted in Minas Gerais, in 2008 shows that these aspects are positively recognized by many respondents and positively contribute to a good life quality in the psychological context<sup>(11)</sup>.

The physical domain of WHOQOL-abbreviated covers issues related to pain and patient discomfort, energy and fatigue, sleep and rest, daily activities, dependence on medication or treatment and working capacity<sup>(5)</sup>. The study showed a positive correlation between this field of the questionnaire and the Morisky test, suggesting that the above variants did not negatively influence the adherence to treatment in the majority of the patients, information that is included in the literature studied<sup>(11)</sup>.



Although the contribution of the environmental domain in the adherence treatment has not been as significant as that of the social and psychological domains, it had a mean score related to good adherence of 12.8858 (SD±2.11). This detail explains that the satisfaction of diabetics with the home environment, physical security, the social and health care, physical environment and the transport were all facets that positively contributed to the high test care lessness and forgetfulness in the use of drugs, showing that the therapeutic environment is very stimulating for the patient autonomy with regard to treatment compliance of diabetic patients<sup>(27)</sup>.

## CONCLUSION

The study demonstrated a good compliance to the treatment and a satisfactory rating for the overall quality of life, especially in terms of social relations.

The association between treatment adherence and life quality of diabetic patients who participated in this research was assumed as positive when the majority of them declared to have a good quality of life in the social, psychological, environmental and physical contexts and showed themselves adherents to a medicine therapy. There was a better correlation between adherence and quality of life in the social field. The patients were satisfied with the social interaction in their environment and, especially, with personal relationships and sexual activity, facets that were strong predictors of the behavior of adherence to treatment.

Recognizing that the study, as part of a health training project, could bring a contribution to improve basic attention on health programs, in particular those directed to diabetics and other chronic disease-carrying patients. It is expected that the factors presented here may contribute to improve the life quality of patients and the treatment adherence.

## REFERENCES

- Péres DS, Franco LJ, Santos MA. Comportamento alimentar em mulheres portadoras de diabetes tipo 2. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(2):310-7.
- Silva CA. A educação no tratamento das doenças crônico-degenerativas. RBSF [Internet]. 2006 [citado 2012 Jun 21]; 19(4):195-6. Disponível em: [http://hp.unifor.br/pdfs\\_notitia/1018.pdf](http://hp.unifor.br/pdfs_notitia/1018.pdf)
- Rodrigues TC, Lima MH, Nozawa MR. O controle do *Diabetes mellitus* em usuários de unidade básica de saúde, Campinas, SP. *Ciênc Cuid Saúde*. 2006;5(1):41-9.
- Silva I, Ribeiro JP, Cardoso, H. Adesão ao tratamento da *diabetes Mellitus*: A importância das características demográficas e clínicas. *Rev Ref*. 2006;2(2):33-41.
- Fleck MP. O instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100): características e perspectivas. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2000;5(1):33-8.
- Rocha CH, Oliveira AP, Ferreira C, Faggiani FT, Schroeter G, Souza AC, et al. Adesão à prescrição médica em idosos de Porto Alegre, RS. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13(supl):703-10.
- Araújo AF, Souza ME, Menezes CA. Qualidade de vida e aspectos socioeconômicos em diabéticos tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(7):1124-30.
- Strelec MA, Pierin AM, Mion D Jr. A influência do conhecimento sobre a doença e a atitude frente à tomada dos remédios no controle da hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(4): 349-54.
- Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. *Rev Saúde Pública*. 2012;46(2):279-89.
- Blay SL, Marchesoni MS. Association among physical, psychiatric and socioeconomic conditions and WHOQOL-Bref scores. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(4):677-86.
- Miranzi SS, Ferreira FS, Iwamoto HH, Pereira GA, Miranzi MA. Qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão acompanhados por uma equipe de saúde da família. *Texto & Contexto Enferm*. 2008;17(4):672-9.
- Otero LM, Zanetti ML, Teixeira CR. Características sociodemográficas e clínicas de portadores de diabetes em um serviço de atenção básica à saúde. *Rev Latinoam Enferm*. 2007; 15(Esp):768-73.
- Cazarini RP, Zanetti ML, Ribeiro KP, Pace AM, Foss MC. Adesão a um grupo educativo de pessoas portadoras de diabetes mellitus: porcentagem e causas. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2002;35(2):142-50.
- Brown AF, Ettner SL, Piette J, Weinberg M, Gregg E, Shapiro MF, et al. Socioeconomic position and health among persons with diabetes mellitus: a conceptual framework and review of the literature. *Epidemiol Rev*. 2004;26(1):63-77.
- Leite SN, Vasconcelos MP. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2003;8(3):775-82.
- Faria HT, Zanetti ML, Santos MA, Teixeira CR. Conhecimento sobre terapêutica medicamentosa em diabetes: um desafio na atenção à saúde. *Acta Paul Enferm*. 2009;22(5): 612-7.
- Contreras F, Esguerra G, Espinosa JC, Gutiérrez C, Flardo L. Calidad de vida y adhesión al tratamiento em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento de hemodiálisis. *Univ Psychol [Internet]*. 2003 [citado 2012 Jan 21];5(3):487-99. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=64750305>
- Pereira RJ, Cotta RM, Franceschini SC, Ribeiro R, Sampaio RF, Priore SE, et al. Contribuição dos domínios físico, social, psicológico e ambiental para a qualidade de vida global de idosos. *Rev Psiquiatr Rio Gd. Sul*. 2006;28(1):27-38.
- Basson R, Schultz WW. Sexual sequelae of general medical disorders. *Lancet*. 2007; 369(9559):409-24.
- Avis NE, Assmann SF, Kravitz HM, Ganz PA, Ory M. Quality of life in diverse groups of midlife women: assessing the influence of menopause, health status and psychosocial and demographic factors. *Qual Life Res*. 2004;13(5):933-46.
- Morisky DE, Green LW, Levine, DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
- Neder PR. Análise da adesão ao tratamento em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico [Dissertação]. Belém: Universidade Federal do Pará, Instituto de Filosofia e Ciências; 2009. [citado 2012 Nov 21]. Disponível em: <http://www.ufpa.br/ppgtpc/dmdocuments/MESTRADO/DissertacaoPatriciaNeder2009.pdf>
- Teixeira CR, Zanetti ML, Santos MA, Gimenes HT, Siman AF, Almeida KH. Caracterização de pacientes diabéticos atendidos em um Centro Educativo em Diabetes (CED). *Diabetes Clínica*. 2007;11(4):338-44.
- Trindade TG, Stein AT. Fadiga crônica: diagnóstico e tratamento - abordagem em Atenção Primária à Saúde (APS) [Internet]. Disponível em: [http://www.telessaudebrasil.org.br/lildbi/doconline/9/4/049-Fadiga\\_cronica\\_diagnostico\\_e\\_tratamento\\_Abordagem\\_APS.pdf](http://www.telessaudebrasil.org.br/lildbi/doconline/9/4/049-Fadiga_cronica_diagnostico_e_tratamento_Abordagem_APS.pdf)
- Cade NV. Terapia de grupo para pacientes com hipertensão arterial. *Rev Psiquiatr Clín*. 2001; 28(6):300-4.
- Nunes MM. Qualidade de vida e Diabetes: variáveis psicossociais [Tese]. Badajoz: Universidade de Extremadura; 2004.
- Garrett SP. Adesão ao tratamento da diabetes em adolescentes: fatores motivacionais [Dissertação]. Porto: Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, Universidade do Porto; 2007. [citado 2012 Jun 21]. Disponível em: <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/23360/2/67148.pdf>



# Percepção de dispneia em repouso e em atividades físicas habituais em diferentes graus de obesidade

*Perception of dyspnea at rest and in daily physical activities in varying degrees of obesity*

Saulo Maia d'Avila Melo<sup>1</sup>, Raimundo Sotero de Menezes Filho<sup>2</sup>, Valdinaldo Aragão de Melo<sup>3</sup>

Recebido do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** Dispneia é uma experiência subjetiva de desconforto respiratório, cujos mecanismos fisiopatológicos e de percepção são complexos. O objetivo deste estudo foi avaliar a percepção de dispneia dos obesos em repouso e em atividades físicas habituais, utilizando três escalas de dispneia, e verificar a influência do peso corporal na percepção de dispneia crônica. **MÉTODOS:** Estudo transversal, incluindo 140 pacientes com peso normal e sobrepeso (grupo controle) e obesidade graus I, II e III, que foram subdivididos em seis subgrupos. Dispneia crônica foi avaliada utilizando-se descritores de dispneia e percepção de dispneia em repouso e em atividades físicas habituais por meio três escalas de dispneia: Escala Analógica Visual, Escala de Diagrama de Custo de Oxigênio e *Medical Research Council* modificada. **RESULTADOS:** Os grupos tiveram distribuição homogênea quanto a gênero, idade, cor da pele, altura, *status* tabágico e atividade física. O peso corporal médio foi 109,5±30,9kg e o índice de massa corporal de 39,91±10,57kg/m<sup>2</sup>, com diferenças significativas entre os grupos ( $p<0,001$ ). Nenhum dos pacientes referiu dispneia em repouso em posição sentada, nas três escalas utilizadas. Houve diferenças significativas entre os grupos quanto à percepção de dispneia em atividades físicas habituais, que se intensificaram nos grupos com o índice de massa corporal mais elevada ( $p<0,0001$ ). **CONCLUSÃO:** Indivíduos obesos livres de comorbidades que influenciam a percepção de dispneia não demonstram dispneia em repouso; todavia, apresentaram dispneia crônica em atividades físicas habituais da vida diária, que sofre influência do aumento progressivo do peso corporal.

**Descritores:** Obesidade/complicações; Obesidade mórbida; Dispneia/etiologia; Índice de massa corporal; Ventilação voluntária máxima; Exercício; Descanso; Espirometria; Capacidade vital; Estudos transversais

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Dyspnea is a subjective experience respiratory distress whose pathophysiological mechanisms and perception are complex. The objective of this study was to evaluate the perception of dyspnea in obese at rest and in habitual physical activities, using three scales of dyspnea, and check the influence of body weight on the perception of chronic dyspnea. **METHODS:** Cross-sectional study including 140 patients with normal weight and overweight (control group) and obesity grades I, II and III, which were subdivided into six subgroups. Chronic dyspnea was assessed using descriptors of dyspnea and perception of dyspnea at rest and in daily physical activities through three dyspnea scales: Visual Analog Scale, Oxygen Cost Diagram scale and modified Medical Research Council. **RESULTS:** The groups were homogeneous distributed according to gender, age, skin color, height, smoking status and physical activity. The average body weight was 109.5±30.9kg and body mass index 39.91±10.57kg/m<sup>2</sup>, with significant differences between groups ( $p<0.001$ ). None of the patients reported dyspnea at rest in a sitting position according to the three scales used. There were significant differences between the groups regarding the perception of dyspnea in daily physical activities, which were intensified in the groups with higher body mass index ( $p<0.0001$ ). **CONCLUSION:** Obese individuals with no comorbidities which can influence the perception of dyspnea had no dyspnea at rest; however, they presented with chronic dyspnea in daily physical activities of daily living, influenced by the progressive increase in body weight.

**Keywords:** Obesity/complications; Obesity, morbid; Dyspnea/etiology; Body mass index; Maximal voluntary ventilation; Exercise; Rest; Spirometry; Vital capacity; Cross-sectional studies

## INTRODUÇÃO

Mais de 1,4 bilhão de pessoas no mundo têm sobrepeso ou obesidade, com índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25\text{kg/m}^2$ . Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a população de obesos mais que dobrou desde 1980<sup>(1)</sup>. Em 2010, mais de 40

1. Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil.
2. Instituto da Previdência do Estado de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.
3. Universidade Federal de Sergipe – UFS, Aracaju, SE, Brasil.

Data de submissão: 28/10/2013 – Data de aceite: 21/02/2014

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

### Endereço para correspondência:

Saulo Maia d'Avila Melo  
Rua Dr. Moacir Rabelo Leite, 84 – São José  
CEP: 49020-285 – Aracaju, SE, Brasil  
Tel.: 55 (79) 32143593 – E-mail: smaia@infonet.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

milhões de crianças menores de 5 anos de idade estavam com peso corporal acima da normalidade. Excesso de peso e obesidade causam mais mortes no mundo do que baixo peso. Obesidade é uma doença evitável<sup>(1)</sup>.

O crescimento da obesidade no Brasil tornou-se um problema de saúde pública, com 51% da população apresentando sobrepeso e 17% obesidade (16% dos homens *versus* 18% das mulheres)<sup>(2)</sup>.

Dispnéia é uma experiência subjetiva de desconforto respiratório, de intensidade variável entre os indivíduos, sendo uma frequente e importante queixa clínica, e, talvez, o mais importante sintoma em doença cardiorrespiratória<sup>(3-6)</sup>.

O estudo de dispnéia é um desafio, uma vez que os mecanismos fisiopatológicos da origem e percepção dela são complexos – geralmente com a participação de mais de um mecanismo (fisiológicos, psíquicos, sociais e ambientais), mesmo em indivíduos saudáveis<sup>(3-6)</sup>.

Escala de dispnéia foram criadas para avaliar sua presença e intensidade, tornando-se instrumentos úteis e facilitadores para estudá-la, em seus vários aspectos<sup>(6,7)</sup>.

Existem diversas pesquisas utilizando escalas de dispnéia em doenças cardiorrespiratórias<sup>(6-8)</sup>. Todavia, são escassos os estudos que usam escalas de dispnéia para investigar a percepção dela em obesos<sup>(9,10)</sup>. Além disso, não está claro, na literatura, se obesos saudáveis (obesos livres de comorbidades que possam causar dispnéia) apresentam dispnéia em repouso.

O objetivo deste estudo foi avaliar a percepção de dispnéia dos obesos em repouso e em atividades físicas habituais, utilizando três escalas de dispnéia, e verificar a influência do peso corporal na percepção de dispnéia.

## MÉTODOS

Estudo transversal, realizado no serviço ambulatorial da Universidade Federal de Sergipe (UFS), no município de Aracaju (SE). Os dados foram obtidos entre janeiro e dezembro de 2007. Todos os pacientes foram encaminhados e avaliados consecutivamente, de acordo com a demanda do ambulatório, onde foram submetidos à avaliação de risco pulmonar, por um médico assistente, no eventual tratamento cirúrgico da obesidade. Foi selecionado um grupo controle, que contou com 26 indivíduos saudáveis, com peso normal e/ou sobrepeso (Grupo I: 26 indivíduos; IMC: 18,5-29,9kg/m<sup>2</sup>), assintomáticos respiratórios, que apresentavam função pulmonar normal de acordo com os critérios das Diretrizes Brasileiras para Testes de Função Pulmonar<sup>(11)</sup>, composto por voluntários (familiares e amigos dos pacientes, e profissionais da área da saúde),

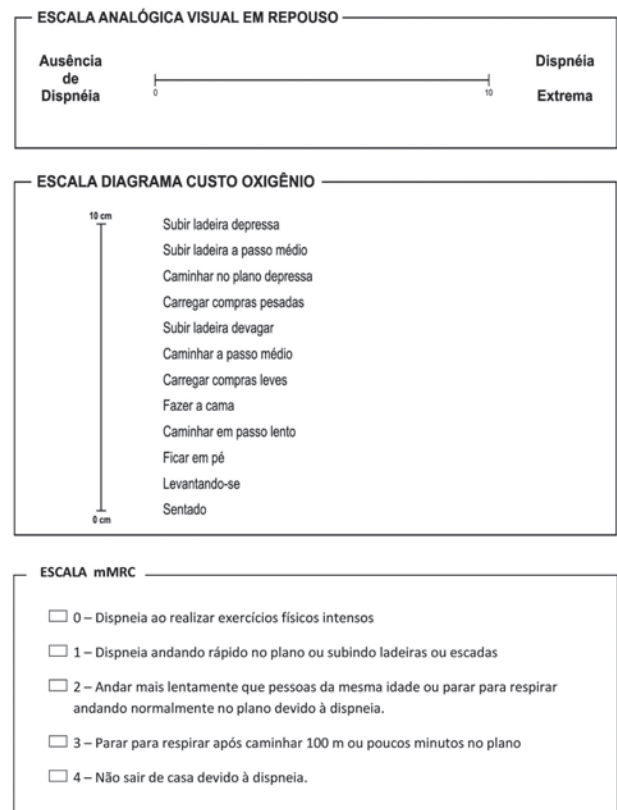
Foram incluídos indivíduos com obesidade grau I e pacientes obesos em avaliação para tratamento cirúrgico de obesidade, portadores de obesidade graus II e III (Grupos II a VI), e que respondessem ao questionário de descritores de dispnéia e escalas de dispnéia. Foram excluídos menores de 18 anos de idade, portadores de insuficiência cardíaca, hipertensos graves ou mal controlados, arritmias cardíacas, doença pulmonar aguda ou crônica, doença maligna, doença neuromuscular, doença renal crônica, doença sistêmica grave, *diabetes mellitus* descompensa-

da, fumantes ativos ou ex-fumantes que tivessem fumado mais de dez maços/ano, aqueles com baixo peso corporal e em uso de corticoterapia sistêmica.

Foram considerados não fumantes aqueles que nunca fumaram e ex-fumantes aqueles que deixaram de fumar há pelo menos 6 meses e que tivessem fumado menos de dez maços/ano. Fumante ativo foi considerado aquele que estivesse fazendo uso de produto tabágico em qualquer intensidade no momento da pesquisa ou nos últimos 6 meses.

Em relação à atividade física regular, foi considerado não sedentário o indivíduo que realizava atividade física regularmente, 3 dias ou mais por semana, com um tempo mínimo de 30 minutos, por sessão. Foram considerados sedentários aqueles que não realizavam atividade física ou que realizavam em menor frequência que três vezes semanais.

Para avaliação da presença de dispnéia crônica foram utilizados descritores de dispnéia (falta de ar, cansaço no peito, opressão torácica, fome de ar, fôlego curto, respiração rápida, dificuldade de respirar, sufocamento e respiração pesada)<sup>(12)</sup> e, para mensuração objetiva da percepção de dispnéia em repouso e em atividades físicas habituais, foram utilizadas três escalas de dispnéia: Escala Analógica Visual (EAV)<sup>(13)</sup>, escala Diagrama de Custo de Oxigênio (DCO)<sup>(14)</sup> e *Medical Research Council* modificada (mMRC)<sup>(15)</sup>. Um mesmo pesquisador explicava as escalas aos pacientes e solicitava aos mesmos que pontuassem sua percepção de dispnéia nas escalas. A sequência de aplicação das escalas foi não aleatória (EAV, DCO e mMRC) (Figura 1).



mMRC: *Medical Research Council* modificada.

**Figura 1.** Escalas de dispnéia utilizadas na amostra estudada

Para avaliação da percepção de dispnéia em repouso pela EAV, perguntava-se aos pacientes sentados em repouso (mínimo 5 minutos): “O senhor, sentado como neste momento, ou quando está em sua casa sentado assistindo à televisão ou conversando, sente falta de ar ou cansaço no peito?” Caso a resposta fosse não, era considerada ausência de dispnéia, e marcava-se na EAV sua dispnéia no ponto zero. Em caso afirmativo, pedia-se ao paciente para marcar na EAV o ponto de referência de sua dispnéia. Sua pontuação era feita medindo com uma régua do zero ao ponto assinalado, em cm.

A seguir, com a mesma sistemática, foram aplicadas as escalas DCO e mMRC para avaliação de dispnéia em repouso e atividades físicas habituais do cotidiano, perguntando-se da presença ou não de dispnéia em alguma das situações apresentadas nas referidas escalas, e há quanto tempo.

Na escala DCO, para cada grau de esforço da percepção de dispnéia (identificação da atividade física habitual exposta ao longo da escala), foi estabelecida uma pontuação de 0,83cm, já que a escala DCO é graduada em 10cm, com 12 opções de escolha pelo paciente ( $10 \div 12 = 0,83\text{cm}$ ). A escala mMRC foi graduada pelo nível de pontuação de zero a 4.

Dispnéia crônica foi definida quando referida com duração maior que 30 dias<sup>(15,16)</sup>.

Na avaliação pré-operatória dos obesos em avaliação do risco cirúrgico, realizaram-se radiografia do tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma, provas de função pulmonar e exames laboratoriais.

Os 140 indivíduos selecionados foram distribuídos em seis grupos conforme o nível do IMC: Grupo I: 26 indivíduos (peso normal e sobrepeso), IMC de 18,5 a 29,9kg/m<sup>2</sup>; Grupo II: 18 indivíduos (obesidade grau I), IMC de 30 a 34,9kg/m<sup>2</sup>; Grupo III: 24 indivíduos (obesidade grau II), IMC de 35 a 39,9kg/m<sup>2</sup>; Grupo IV: 30 indivíduos (obesidade grau III), IMC de 40 a 44,9kg/m<sup>2</sup>; Grupo V: 23 indivíduos (obesidade grau III), IMC de 45 a 50,9kg/m<sup>2</sup>; Grupo VI: 19 indivíduos (obesidade grau III) IMC  $\geq 51\text{kg/m}^2$ .

O peso corporal foi obtido com o indivíduo livre de roupas pesadas e calçado, e a estatura foi obtida utilizando-se antropômetro acoplado à balança, que preenchia os critérios de aferição de peso para obesos mórbidos. O cálculo do IMC foi obtido dividindo o peso em quilogramas pela altura em metros ao quadrado (kg/m<sup>2</sup>)<sup>(2)</sup>.

A análise estatística foi realizada com o auxílio do *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 13 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram descritas em média e desvio padrão, e as variáveis categóricas foram sumarizadas por meio de frequências simples e relativas. Foi utilizado o teste qui-quadrado ou exato de Fisher, quando mais adequado. A comparação entre as diferentes categorias de IMC foi realizada pelo teste de Análise de Variância de uma via (*one-way ANOVA*), seguido do pós-teste de Tukey e cálculo do intervalo de confiança de 95% (IC95%). Utilizaram-se testes bicaudais e o nível de significância estatístico adotado foi  $p < 0,05$ .

Este estudo foi aprovado Comitê de Ética em pesquisa da UFS sob nº CAAE-0050.0.107.000-07; 2007.

## RESULTADOS

Foram avaliados 140 pacientes com média de idade de 36,4 $\pm$ 11,2 anos. A maioria era de mulheres (60,0%) e da raça branca (52,9%). Os grupos tiveram distribuição homogênea quanto a gênero, idade, cor da pele, altura, *status* tabágico e atividade física. Os grupos apresentaram peso corporal médio de 109,5 $\pm$ 30,9kg e IMC de 39,91 $\pm$ 10,57kg/m<sup>2</sup>, com diferenças significativas entre si ( $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

Utilizando-se as três escalas (EAV, DCO e MRC), observou-se que nenhum dos pacientes referiu dispnéia em repouso em posição sentada, durante avaliação da percepção de dispnéia em repouso.

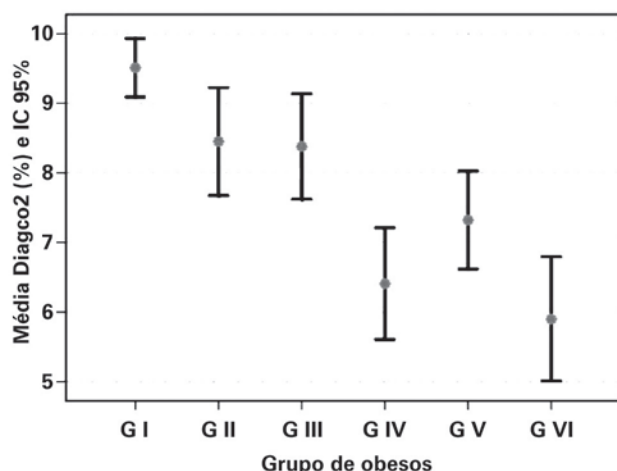
Quanto à avaliação da percepção de dispnéia em atividades físicas habituais na amostra, utilizando a escala DCO, foi observada uma pontuação média de 7,7 $\pm$ 2,1, com valores mínimos

**Tabela 1.** Distribuição das características demográficas, atividade física e *status* tabágico, estratificadas pelo índice de massa corporal

Variáveis (n)	GI (n=26)	GII (n=18)	GIII (n=24)	GIV (n=30)	GV (n=23)	GVI (n=19)	Valor de p
Gênero*, n (%)							
Masculino	14 (53,8)	6 (33,3)	8 (33,3)	10 (33,3)	10 (43,5)	8 (42,1)	0,61
Feminino	12 (46,2)	12 (66,7)	16 (66,7)	20 (66,7)	13 (56,5)	11 (57,9)	
Idade (anos)**	34,3 $\pm$ 11,7	42,6 $\pm$ 12,6	35,6 $\pm$ 11,2	35,1 $\pm$ 9,8	34,6 $\pm$ 10,7	39,2 $\pm$ 10,5	0,12
Cor da pele*							
Branco	14 (53,8)	8 (44,4)	14 (58,3)	18 (60,0)	11 (47,8)	9 (47,4)	0,86
Não branco	12 (46,2)	10 (55,6)	10 (41,7)	12 (40,0)	12 (52,2)	10 (52,6)	
Altura (metros)**	1,66 $\pm$ 0,08	1,65 $\pm$ 0,07	1,65 $\pm$ 0,10	1,65 $\pm$ 0,08	1,67 $\pm$ 0,08	1,65 $\pm$ 0,11	0,99
<i>Status</i> tabágico***							
Não fumante, n (%)	25 (96,2)	12 (66,7)	18 (75,0)	19 (63,3)	18 (78,3)	14 (73,7)	0,06
Ex-fumante, n (%)	1 (3,8)	6 (33,3)	6 (25,0)	11 (36,7)	5 (21,7)	5 (26,3)	
Atividade física***							
Sedentarismo, n (%)	19 (73,1)	13 (72,2)	18 (75,0)	26 (86,7)	20 (87,0)	17 (89,5)	0,49
Não sedentário, n (%)	7 (26,9)	5 (27,8)	6 (25,0)	4 (13,3)	3 (13,0)	2 (10,5)	

Valores expressos por número (%) e média $\pm$ desvio padrão. \*Teste qui-quadrado de Pearson; \*\*teste *one-way ANOVA*, teste de Tukey; \*\*\*teste exato de Fisher. G: grupo.

de 2,5 e valores máximos de 10,0, com redução na pontuação da escala DCO à medida que aumentava o IMC (GI: 9,5±1,0; GII: 8,5±1,6; GIII: 8,4±1,8; GIV: 6,4±2,1; GV: 7,3 ±1,6; GVI: 5,9±1,9), com diferenças significativas entre os grupos (p<0,0001) (Figura 2).



Teste *one-way* ANOVA e de Tukey entre os grupos (p<0,0001). GI *versus* grupos de obesos mórbidos (GIV, GV e GVI), com p<0,0001; GII *versus* GIV e GVI, com p<0,002; GIII *versus* GIV e GVI, com p<0,0001. G: grupos.

**Figura 2.** Distribuição das pontuações médias e intervalo de confiança de 95% (IC95%) na escala Diagrama de Custo de Oxigênio, entre os grupos, na amostra

Quando se compararam os grupos entre si, observaram-se diferenças significativas nas pontuações médias da escala DCO, entre o GI e GIV, GV e GVI, (3,1±0,5, IC95%: 1,8-4,4; 2,2±0,5, IC95%: 0,8-3,4; 3,6±0,5, IC95%: 2,1-5,1, respectivamente) (p<0,0001), entre o GII e GIV e GVI, (2,0±0,5, IC95%: 0,6-3,5; 2,6±0,6, IC95%: 0,9-4,2, respectivamente) (p<0,002), e entre o GIII e GIV e GVI, (2,0±0,5, IC95%: 0,6-3,3; 2,5±0,5, IC95%: 0,9-4,0, respectivamente) (p<0,0001) (Figura 2).

Ao verificar a percepção de dispneia em atividades físicas habituais utilizando a escala mMRC, observou-se maior frequência do escore do mMRC0 (39,3%) e mMRC1(33,6%), com os demais escores apresentando menor frequência (mMRC2: 15%; mMRC3: 10,7%; mMRC4: 1,4%) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Distribuição da escala *Medical Research Council* modificada (mMRC) entre os grupos, na amostra

mMRC	Resultados n (%)
0	55 (39,3)
1	47 (33,6)
2	21 (15,0)
3	15 (10,7)
4	2 (1,4)

Nos GIV, GV e GVI, observou-se maior proporção dos escores 2, 3 e 4 da escala mMRC, com diferença significativa da percepção de dispneia em atividades físicas habituais entre os obesos mórbidos e demais grupos (GVI *versus* GI, GII e GIII, com p<0,001; GV *versus* GI, GII e GIII, com p<0,004; e entre GIV *versus* GI, GII e GIII, com p<0,03, respectivamente), como também se verificou diferença significativa entre o GIII e o GI (GIII *versus* GI, com p≤0,01), demonstrando, dessa forma, maior pontuação dos escores da escala mMRC, nos grupos com IMC mais elevados (p<0,001) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Distribuição da escala *Medical Research Council* modificada (mMRC) entre os grupos, categorizados pelo índice de massa corporal

Variáveis mMRC	GI (n=26)	GII (n=18)	GIII (n=24)	GIV (n=30)	GV (n=23)	GVI (n=19)
0	23 (88,5)	10 (55,6)	12 (50,0)	7 (23,3)	2 (8,7)	1 (5,3)
1	3 (11,5)	7 (38,9)	10 (41,7)	10 (33,3)	11 (47,8)	6 (31,6)
2	0	1 (5,6)	2 (8,3)	6 (20,0)	7 (30,4)	5 (26,3)
3	0	0	0	7 (23,3)	3 (13,0)	7 (26,3)

Dois pacientes do grupo mMRC4 foram agrupados junto do mMRC3. Entre os grupos, p<0,0001; GVI *versus* GI, GII e GIII, com p<0,001; GV *versus* GI, GII e GIII, com p<0,004; GIV *versus* GI, GII e GIII, com p<0,03; GIII *versus* GI, com p≤0,01. Teste exato de Fisher. Valores expressos por número (%). G: grupos.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, foi observado que indivíduos obesos, quando em repouso, independentemente do grau do IMC, não apresentaram percepção de dispneia na posição sentada. Todavia, quando realizaram atividades físicas habituais do cotidiano, eles apresentaram dispneia crônica, que se intensificou na medida em que o peso corporal aumentou.

Diversos instrumentos estão disponíveis para medir o grau de dispneia dos indivíduos, durante exercícios e nas atividades físicas habituais do cotidiano. As escalas mMRC e DCO têm sido utilizadas para mensurar dispneia em atividades físicas habituais e a EAV durante exercícios físicos, principalmente em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e outras pneumopatias crônicas<sup>(7,14,15)</sup>. A utilização desses instrumentos para mensurar dispneia em obesos ao longo dos diversos graus de obesidade não é do nosso conhecimento.

Pacientes obesos frequentemente queixam-se de dispneia aos esforços, mesmo na ausência de doença cardiorrespiratória<sup>(17,18)</sup>. Todavia, a presença da percepção de dispneia em repouso em obesos, na ausência de doença significativa conhecida, ainda é motivo de controvérsia na literatura<sup>(9,10,17,18)</sup>.

A definição de dispneia em repouso é dada pela dificuldade de respirar mesmo em repouso, não havendo necessidade de esforço para aparecer dispneia, podendo esta estar acompanhada de taquipneia (frequência respiratória aumentada) ou hiperpneia (amplitude dos movimentos respiratórios aumentados)<sup>(19,20)</sup>.

Pesquisa realizada por Sahebajami<sup>(9)</sup>, que utilizou escala de Borg modificada para avaliar dispneia em repouso em 23 obesos graus I e II, demonstrou que 15 (65,2%) pacientes referiram



dispneia em repouso, com uma dispneia de suave intensidade ( $3,1 \pm 0,3$ ) em uma escala de zero a 10.

Avaliando a pesquisa de Sahebjamí, observou-se que 86,6% dos pacientes que referiram dispneia em repouso eram fumantes ou ex-fumantes, e a espirometria demonstrou comprometimento de pequenas vias aéreas. O próprio autor, na discussão do artigo, relatou as alterações espirométricas encontradas, chamando atenção ao fato de o tabagismo poder estar envolvido no mecanismo causador da dispneia e poder ser a explicação para as alterações das pequenas vias aéreas, tornando-se, dessa forma, altamente questionável a afirmação da obesidade como causa exclusiva da presença de dispneia em repouso. Além disso, observou-se que a pesquisa de Sahebjamí foi realizada com uma pequena amostra de 23 pacientes portadores de obesidades graus I e II, com ausência de grupo controle e utilizando apenas a escala de Borg modificada para avaliar dispneia em repouso.

Em outro estudo<sup>(10)</sup>, avaliando dispneia em repouso em posição sentada em 46 pacientes obesos mórbidos, foi encontrada uma pontuação máxima de 0,5 pela escala de Borg, muito próxima da do presente estudo, que apresentou pontuação zero, nas três escalas utilizadas. Ferreti et al.<sup>(10)</sup>, porém, não trabalharam com grupo controle, e registraram a presença de fumantes ativos (28,2%) e de ex-fumantes (19,5%), não sendo referida a carga tabágica prévia desses pacientes – diferentemente do nosso estudo, em que foram excluídos os fumantes ativos e ex-fumantes que tinham alta carga tabágica prévia ( $\geq 10$  maços/ano), justificando a pequena diferença com nossa pesquisa.

No presente trabalho, para investigar dispneia em repouso nos obesos, utilizamos as escalas EAV, DCO e mMRC, subdividindo os obesos em seis subgrupos, com a presença de um grupo controle. Excluímos qualquer patologia que pudesse influenciar na percepção de dispneia, sendo observado que nenhum paciente obeso, quando sentado, referiu dispneia em repouso, nas três escalas utilizadas, ao contrário dos estudos relatados por Sahebjamí<sup>(9)</sup> e Ferretti et al.<sup>(10)</sup>.

Quanto à avaliação da percepção de dispneia em atividades físicas habituais em nosso trabalho, feita pelas escalas DCO e mMRC, demonstramos diferenças significativas entre o grupo controle e de obesos mórbidos (GIV, GV e GVI), em ambas as escalas, com limitação das atividades físicas habituais do cotidiano à medida que se aumentou o IMC dos grupos.

A utilização de escalas de dispneia em atividades físicas habituais em obesos é pouco realizada, o que dificultou as comparações do nosso trabalho com a literatura. A escala do índice de dispneia basal de Mahler (IDB) foi utilizada por Teixeira et al.<sup>(21)</sup>, em obesos graus II e III com IMC médio  $>52,9\text{kg/m}^2$ , encontrando um escore de  $7,6 \pm 2,6$  pela IDB; entretanto, o grupo controle estava ausente e o de obesos mórbidos foi considerado como um único grupo. Em outro estudo<sup>(17)</sup>, a avaliação da percepção de dispneia em 28 pacientes com IMC médio de  $47\text{kg/m}^2$ , antes e após cirurgia bariátrica, foi feita utilizando questionário de doenças respiratórias crônicas, dificultando comparações com as escalas utilizadas no presente estudo.

Consequentemente, teve-se dificuldade em encontrar pesquisas prévias que apresentassem avaliação da percepção de dispneia em repouso e em atividade física habitual ao longo de todas

as classes de obesos. Dessa forma, os estudos prévios, aos quais comparamos nossos resultados, não apresentaram grupo controle, mas compararam, em geral, apenas dois grupos de obesos; o grupo de obesos mórbidos sempre foi considerado como um grupo único, não sendo realizada subdivisão do mesmo; e incluíram, em suas amostras, fumantes ativos e ex-fumantes, sem definição da carga tabágica prévia<sup>(9,10,17,21)</sup>.

Na presente pesquisa, estabelecemos condições que permitissem demonstrar apenas a influência do aumento progressivo do peso e, conseqüentemente, do IMC na percepção de dispneia. Os presentes resultados apresentaram uma distribuição homogênea dos grupos quanto a idade, gênero, cor da pele, altura e atividade física, permitindo, dessa forma, uma análise adequada da percepção de dispneia em repouso e nas atividades habituais do cotidiano da população obesa estudada.

Alguns mecanismos tentam explicar a percepção de dispneia relacionada à obesidade. Além do descondicionamento físico, a obesidade promove deterioração da mecânica respiratória e alterações de complacência pulmonar, pela diminuição da expansibilidade do tórax, decorrente do aumento de tecido adiposo na parede torácica e na cavidade abdominal, com o diafragma situando-se em posição superior, o que leva à redução da capacidade residual funcional e do volume de reserva expiratório, proporcionando aumento do trabalho respiratório e predispondo a um estilo de vida sedentária, imposto pela respiração curta<sup>(18,22-24)</sup>. Alterações na bioquímica pelo aumento da produção de leptina, alterações em pequenas vias aéreas respiratórias com distúrbios da relação ventilação/perfusão e aumento do consumo de oxigênio são distúrbios que também ajudam a explicar o sintoma dispneia em obesos e que demonstram a complexidade do tema<sup>(17,25)</sup>.

Os resultados do presente estudo evidenciaram a importância da subdivisão dos obesos mórbidos em subgrupos, ao mostrarem a intensidade progressiva da percepção de dispneia, conforme há aumento do peso corporal, e determinarem, com clareza, a ausência de dispneia em repouso em obesos livres de comorbidades que pudessem influenciar na percepção da afecção, ao utilizar três escalas de dispneia – sendo elas as escalas DCO e mMRC, que objetivamente perguntam ao paciente se sentem falta de ar em atividades do cotidiano, e especificamente a escala DCO, que interroga diretamente ao paciente se sente falta de ar quando sentado.

Uma das limitações do presente estudo foi não realizar correlações dos escores das escalas de dispneia com variáveis espirométricas, que poderiam melhor refletir a influência do peso corporal no grau de disfunção pulmonar.

Futuros estudos longitudinais devem ser realizados nos subgrupos de obesos mórbidos para verificar o impacto da cirurgia bariátrica na determinação da percepção de dispneia nas escalas avaliadas.

## CONCLUSÃO

Indivíduos obesos livres de comorbidades que influenciem a percepção de dispneia não demonstraram dispneia em repouso; todavia, apresentaram dispneia crônica em atividades físicas ha-

bituais da vida diária, sofrendo influência do aumento progressivo do peso corporal.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2013 Jan 13]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
- Brasil. Ministério da Saúde. Obesidade [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013 [citado 2013 Out 8]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/12926/162/mais-da-metade-da-populacao-brasileira-tem-excesso-de-peso.html>
- Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):321-40.
- Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1547-53.
- Thomas DA, Summer WR. Dyspnea. In: Ali J, Summer W, Levitzky M, editors. *Pulmonary pathophysiology*. 2<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p.1-20.
- Scano G, Stendardi L, Grazzini M. Understanding dyspnoea by its language. *Eur Respir J*. 2005;25(2):380-5.
- Crisafulli E, Clini EM. Measures of dyspnea in pulmonary rehabilitation. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(3):202-10.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (revised 2011) [Internet]. [cited 2013 Feb 13]. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf)
- Sahebji H. Dyspnea in obese healthy men. *Chest*. 1998;114(5):1373-7.
- Ferretti A, Giampiccolo P, Cavalli A, Milic-Emili J, Tantucci C. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest*. 2001;119(5):1401-8.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):2-238.
- Mahler DA, Harver A, Lentine T, Scott JA, Beck K, Schwartzstein RM. Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1357-63.
- Mador MJ, Kufel TJ. Reproducibility of visual analog scale measurements of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):82-7.
- McGavin CR, Artvinli M, Naoe H, McHardy GJ. Dyspnoea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *Br Med J*. 1978;2(6132):241-3.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.
- Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician*. 2005;71(8):1529-37.
- El-Gamal H, Khayat A, Shikora S, Unterborn JN. Relationship of dyspnea to respiratory drive and pulmonary function tests in obese patients before and after weight loss. *Chest*. 2005;128(6):3870-4. Comment in: *Chest*. 2006;130(4):1282-3.
- Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F, Boulet LP, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006;174(9):1293-9. Comment in: *CMAJ*. 2007;176(8):1130.
- Tarantino AB. Sistema respiratório. In: Porto AC. *Semiologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 300-17.
- Bevilacqua F. Exame do aparelho respiratório. In: Bevilacqua F. *Manual do exame clínico*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1997. p. 78-130.
- Teixeira CA, Dos Santos JE, Silva GA, de Souza ES, Martinez JA. Prevalence of and the potential pathophysiological mechanisms involved in dyspnea in individuals with class II or III obesity. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):28-35. English, Portuguese. Comment in: *J Bras Pneumol*. 2007; 33(1):vii-viii.
- Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci*. 2001;321(4):249-79.
- McClellan KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax*. 2008;63(7):649-54.
- Kaw R, Aboussouan L, Auckley D, Bae C, Gugliotti D, Grant P, et al. Challenges in pulmonary risk assessment and perioperative management in bariatric surgery patients. *Obes Surg*. 2008;18(1):134-8.
- Stirbulov R. Respiratory repercussions of obesity. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):vii-viii.

# Predictors of mortality in a cohort of acute kidney injury patients

## *Preditores de mortalidade em uma coorte de pacientes com lesão renal aguda*

Talita Machado Levi<sup>1,2</sup>, Sérgio Pinto de Souza<sup>3</sup>, Márcia Sampaio de Carvalho<sup>3</sup>, André Barreto Cunha<sup>3</sup>, Constança Margarida Sampaio Cruz<sup>4,5</sup>

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

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJETIVE:** Acute kidney injury is related to high in-hospital mortality. The use of furosemide has been a controversial point in the prevention and treatment of acute kidney injury. The objective of this study was to identify predictors of mortality in critically ill patients with acute kidney injury with emphasis on use of furosemide. **METHODS:** A prospective cohort of 108 patients with acute kidney injury admitted consecutively in a intensive care unit and evaluated until death or hospital discharge. The dependent variable was death from any cause. The independent variables were age, sex, race, serum creatinine, potassium, admission diagnosis, urine output, volume infused, the twelve variables of Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II and furosemide use. We performed logistic regression analysis to identify predictors of death. **RESULTS:** The mean age of patients was 65.74 years with a predominance of women of African descent. The overall mortality rate was 44.4%. In logistic regression analysis, predictors of mortality were: using furosemide, age in years and Glasgow come scale. **CONCLUSION:** Use of furosemide was a predictor of mortality in a cohort of patients with acute kidney injury. The role of furosemide in the treatment and prevention of acute kidney injury certainly needs to be better evaluated.

**Keywords:** Acute kidney injury/mortality; Furosemide/therapeutic use; Risk factors; Treatment outcome; Cohort studies

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** A lesão renal aguda está relacionada a alta mortalidade intra-hospitalar. O uso de furosemida tem sido um ponto controverso em seu tratamento e sua prevenção. O objetivo deste estudo foi identificar preditores de mortalidade em pacientes gravemente enfermos com lesão renal aguda com ênfase para uso de furosemida. **MÉTODOS:** Coorte prospectiva de 108 portadores de lesão renal aguda admitidos consecutivamente em uma unidade de terapia intensiva e avaliados até o óbito ou a alta hospitalar. A variável dependente foi óbito por qualquer causa. As variáveis independentes foram: idade, gênero, raça, creatinina sérica, potássio, as 12 variáveis do *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II* (APACHE II), diagnóstico na admissão, débito urinário, volume infundido e uso de furosemida. Realizou-se análise de regressão logística para identificar os preditores de óbito. **RESULTADOS:** A média de idade dos pacientes foi de 65,74 anos com predomínio de mulheres afrodescendentes. A taxa de mortalidade global foi de 44,4%. Na análise de regressão logística, os preditores de mortalidade foram: uso de furosemida, idade em anos e escala de coma de Glasgow. **CONCLUSÃO:** Uso de furosemida foi preditor de mortalidade em uma coorte de portadores de lesão renal aguda. Seu papel no tratamento e na prevenção de lesão renal aguda certamente necessita ser mais bem avaliado.

**Descritores:** Lesão renal aguda/mortalidade; Furosemida/uso terapêutico; Fatores de risco; Resultado do tratamento; Estudos de coortes

### INTRODUCTION

Acute kidney injury (AKI) is a common complication of the critically ill, and an independent predictor of mortality in this population. The causes of AKI in this setting are diverse; although sepsis is considered the most common, cardiac failure is also a frequent precipitant of this syndrome<sup>(1)</sup>.

As oliguria presents very often in AKI patients, volume overload is commonly managed with diuretics. Although some authors have found that furosemide use, mainly in high dosages, has been associated to higher mortality rates<sup>(2,3)</sup>, a recent randomized, controlled study did not found difference in mortality<sup>(4)</sup>.

Recently, Levi et al., have suggested that furosemide use is associated to higher odds of developing AKI in critically ill patients with sepsis and septic shock<sup>(5)</sup>. A meta-analysis performed by Ho and Sheridan<sup>(6)</sup>, however, concluded that

1. Professora Assistente da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Itabuna, Bahia, Brasil.

2. Professora Assistente da Universidade do Sul (UNIME), Itabuna, Bahia, Brasil.

3. Preceptores do Programa de Residência de Clínica Médica do Hospital Santo Antonio, Obras Sociais Irmã Dulce, Salvador, Bahia, Brasil.

4. Professora do Corpo Permanente do Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

5. Coordenadora de Pesquisa Multidisciplinar do Hospital Santo Antonio, Obras Sociais Irmã Dulce, Salvador, Bahia, Brasil.

Data de submissão: 28/10/2013 – Data de aceite: 21/02/2014

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Constança Margarida Sampaio Cruz

Av. Dom João VI, 275

CEP: 40290-000 – Açupe de Brotas, BA

Tel.: (55) 71 3310-1272 – E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

Fonte de financiamento própria.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

preventive furosemide administration does not improve the risk of dialysis or mortality. On the basis of these results, the recent KDIGO guidelines recommended not using furosemide to prevent AKI<sup>(7)</sup>.

As the role of diuretics in AKI recovery and mortality remains debatable, we aimed to identify predictors of mortality in a cohort of AKI patients with emphasis on diuretic use.

## METHODS

We conducted an observational, prospective cohort of critically ill patients admitted to a 24-bed surgical and clinical intensive care unit (ICU) from a tertiary hospital in northeastern Brazil. Patients older than eighteen years consecutively admitted

from January, 2010 and January, 2011 were evaluated. We excluded patients with chronic renal failure stages 3 to 5, kidney transplant, those suspect of brain death within 24 hours of admission, ICU permanence of less than 24 hours and those with only one serum creatinine dosage. The protocol was approved by the hospital's ethics committee, and all patients signed the informed consent.

AKI was diagnosed and staged accordingly to the *Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease*: (RIFLE) criteria<sup>(8-10)</sup>; sepsis/septic shock were diagnosed in accordance to current guidelines<sup>(11)</sup>.

Data were collected on a daily basis, from ICU admission to hospital discharge or death. Dependent variable was death of any cause. Independent variables were: age, sex, race, origin

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of 108 acute kidney injury (AKI) patients according to septic AKI etiology

Variables	AKI patients (n=108)	AKI with sepsis/ septic shock (n=50)	AKI without sepsis/ septic shock (n=58)	U p value
Age (years)	65,74±17,26	64,82±20,92	66,53±13,48	0,62
Gender				0,51
Female	59 (54,6%)	29(58%)	30 (51,7%)	
Male	49 (45,4%)	21(42%)	28 (48,3)	
Ethnicity				0,47
Afrodescendent	83 (76,9%)	40(80%)	43 (74,1%)	
Non-afrodescendent	25 (23,1%)	10(20%)	15 (25,9%)	
RIFLE category				<0,01
Risk	43(39,8%)	10(20%)	33 (56,9%)	
Injury	35(32,4%)	20(40%)	15 (25,9%)	
Failure	30 (27,8%)	20(40%)	10 (17,2%)	
APACHE II	18 (11)	21 (12)	15,5 (9)	<0,01
Patient Origin				<0,01
Surgical Center	28 (26,2%)	8 (16%)	20 (34,5%)	
Clinicalwards	38 (35,5%)	23 (46%)	15 (25,9%)	
Emergencyroom	23 (21,5%)	11 (22%)	12 (20,7%)	
Otherhospitals	11 (10,3%)	8 (16%)	04 (6,9%)	
Hemodynamic Unit	07 (6,5%)	–	07(12,1%)	
SerumCreatinine (mg/dL)	1,40±0,88	1,41±0,87	1,39±0,90	0,87
¥ K+ (mEq/L)	4,20±1,59	4,19±1,49	4,21±1,68	0,97
Fluid balance (mL)	1383(1950)	2153(2117)	884 (1559)	<0,01
Heart failure/Cardiogenicshock	46 (42,6%)	10 (20%)	36 (62,1%)	<0,01
Temperature	35,82±2,90	35,64±4,22	35,95±0,63	0,64
§ MAP mmHg	90,38±23,62	89,43±24,10	91,19±23,39	0,70
¶ HR	88,79±24,37	100±26,43	79,14±17,54	<0,01
¥ RR	20,5±6,42	22,54±7,63	18,74±4,53	<0,01
ƒ PaO2/FiO2	298,03(204,74)	251,43 (201,58)	305,20 (139,20)	0,05
ψ pH	7,37±0,09	7,34±0,11	7,40±0,06	<0,01
z Na+ (mEq/L)	140,84±0,94	139,82±6,18	141,72±5,13	0,08
Hematocrit %	32,52±6,64	31,08±6,86	33,76±6,24	0,03
WBC (mm <sup>3</sup> )	12.550 (9275)	15.800 (13.300)	10.800 (6.950)	<0,01
Glasgow Coma Scale	11±3,25	9,98±3,42	11,94±2,80	<0,01

Continuous variables are expressed as mean±standard deviation. ƒ PaO2/FiO2: WBC (White Blood Cells); APACHE II and Fluid balance are expressed as median (IQR). Categorical variables are expressed as percentages and valid N absolute. ¶ HR: heart rate (bpm); ¥ RR: respiratory rate (bpm), Σ PH: hydrogen potential; z serum Na +: sódio (mEq/L); § MAP: mean arterial pressure (mmHg); ¥ serum K +: potassium (mEq/L). U p value for comparison between AKI with and without sepsis/septic shock.



(from emergency, surgical or clinical units), serum creatinine, potassium, urine sediment, *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II* (APACHE II) score, diagnosis (trauma, heart failure, sepsis or septic shock). The twelve physiological variables from the APACHE II score were recorded within 24 hours of ICU admission. We also recorded data on urine output, volume infusion, medications (vasoactive drugs, antibiotics, contrast agents and other nephrotoxic drugs), mean arterial pressure and mechanical ventilation. Furosemide use and total doses were recorded.

## Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarize the data. Categorical variables were expressed as percentages and continuous variables as mean±standard deviation or median and interquartile range (IQR), depending upon the shape of the distribution of frequencies (Gaussian versus non-Gaussian). Comparisons between two groups were performed using the

Pearson Chi-square or Fisher's Exact test for categorical variables or the Student's t or Mann-Whitney U tests for continuous variables. Variables that showed an association with the outcome characterized by a p value<0.10 on these tests were selected for the multivariable analysis. We performed a backward stepwise multivariable model to identify independent predictors of death; p values<0.05 in the final multivariable model were considered statistically significant. Model fit was assessed with the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test; all calculations were performed using the statistical software package SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago. IL).

We searched for interactions in the multivariate logistic regression model for death. Correlation among maximum serum creatinine, total doses and duration of furosemide use was examined by using Spearman. P values<0.05 in the final analyses were considered statistically significant.

This project was approved by the Ethics Committee of the Hospital Santo Antonio on 03/07/2012; report number: 49340.

**Table 2.** Clinical and demographic characteristics of 108 acute kidney injury (AKI) patients according to the outcome (death versus no death)

Variables	Death (N=48)	No death(N=60)	U p value
Age (years)	70,83±15,60	61,67±17,57	<0,01
Gender			0,76
Female	21 (43,75%)	28 (46,67%)	
Male	27 (56,25%)	32 (53,33%)	
Ethnicity			0,18
Afrodescendent	34 (70,83%)	49 (81,67%)	
Non-afrodescendent	14 (29,17%)	11 (18,33%)	
RIFLE category			
Risk	9 (18,75%)	34 (56,67%)	<0,01
Injury	18 (27,5%)	17 (35,42%)	0,21
Failure	21 (43,75%)	9 (18,75%)	<0,01
APACHE II	24 (8,75)	15 (7)	<0,01
SerumCreatinine (mg/dL)	1,50±0,79	1,32±0,95	0,27
¥ K+ (mEq/L)	4,23±1,15	4,18±1,87	0,87
Fluid balance(ml)	2.153 (2.059,75)	846 (1.436)	<0,01
Sepsis/septic shock	33 (68,75%)	17 (35,42%)	<0,01
Use of furosemide	38 (79,17%)	33(55%)	<0,01
Dose of venous furosemide (mg/day)	51,18±30,89	35,63±20,96	<0,01
Use of vasoactive drugs	19 (39,58%)	16 (26,67%)	0,15
Temperature	36,25±0,82	35,48±3,80	0,17
§ MAP mmHg	89,32±23,03	91,22±24,24	0,68
¶ HR	89,42±17,20	88,30±28,95	0,80
¥ RR	21,20±6,46	19,93±6,38	0,30
Ⓣ PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	289,58 (219,43)	295 (171,67)	0,71
Ψ pH	7,35±0,10	7,39±0,08	<0,01
ⓩ Na+ (mEq/L)	140,98±6,77	140,73±4,71	0,83
Hematocrit %	32,74±7,36	32,34±6,05	0,76
Glasgow Coma Scale	8,98±2,81	12,66±2,59	<0,01
WBC (mm <sup>3</sup> )	14.850(13.125)	11.600(8.100)	0,02

Continuous variables are expressed as mean±standard deviation. Ⓣ PaO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub>: WBC (White blood Cells); APACHE II and Fluid balance are expressed as median (IQR). Categorical variables are expressed as percentages and valid N absolute. ¶ HR: heart rate (bpm); ¥ RR: respiratory rate (bpm); Ψ PH: hydrogen potential, ⓩ serum Na<sup>+</sup>: sódio (mEq/L); § MAP: mean arterial pressure (mmHg); ¥ serum K<sup>+</sup>: potassium (mEq/L). U p value for comparison between death versus no death.

## RESULTS

We followed 108 patients, with a mean age of  $65.74 \pm 17.26$  years; women and patients from African descent were more prevalent (Table 1). The overall mortality rate was 44.4% (48/108 patients); in the group with sepsis/septic shock, there was 68% of mortality (33/50 patients) and in the non-sepsis/septic shock group, 32% (18/58 patients). Median APACHE II score for the entire cohort was 18.

We also analyzed the subgroups of sepsis/septic shock (n=50) and non-sepsis/septic shock (n=58) (Table 1). Most patients in this latter group had heart failure or cardiogenic shock diagnosis (47 patients – 43.51%); the other diagnoses in this subgroup were elective surgery (28 patients – 25.93%) and urgency surgery (9 patients – 8.33%). RIFLE I and F were more prevalent in the group of sepsis/septic shock (40% in both) than in the group of non-sepsis/septic shock (25.9% and 17.2%, respectively,  $p < 0.001$ ). Patients in the first group had, also, a higher respiratory and heart rates, leucocyte count, fluid balance and APACHE II score; Glasgow Coma Scale was lower in this group (Table 1).

In the univariate logistic regression model for mortality in the entire cohort, were selected for the multivariate model the following variables: Glasgow Coma Scale, APACHE II, fluid balance, ph, leucometry, sepsis/septic shock, RIFLE F, furosemide use, dose of intravenous furosemide and age (Table 2). In the multivariate logistic regression model for mortality age in years, Glasgow Coma Scale and use of furosemide remained in the final model as independent predictors for death (Table 3).

**Table 3.** Predictors of intrahospital mortality in 108 acute kidney injury patients

Variables	Adjusted odds ratio	p value
Age (years)	1,04	0,04
Sepsis/Septic Shock	1,22	0,78
RIFLE category:Failure	2,93	0,17
Use of furosemide	4,98	0,04
Dose of intravenous furosemide	1,00	0,66
APACHE II	1,03	0,65
Glasglow Coma Scale	0,66	0,01
Fluid balance	1,00	0,26
ph	0,19	0,60
Leucometry	1,00	0,64

We searched for iterations in the multivariate logistic regression model for mortality; however, none attained statistical significance.

We found a moderate correlation between higher serum creatinine and furosemide doses (Spearman's  $\rho = 0.40$ ;  $p = 0.01$ ). There was also moderate correlation between duration of furosemide treatment and the higher serum creatinine (Spearman's  $\rho = 0.37$ ;  $p = 0.02$ ).

## DISCUSSION

Although the mortality rate in the AKI critically ill patients varies widely in the literature, this probably reflects differences in AKI severity, definition and populational characteristics. Also, the use of the creatinine or urine RIFLE criteria results in different incidence and mortality rates. However, the majority of studies report an average mortality rate close to 50%<sup>(12-14)</sup>. In this work we found an overall mortality rate of 44.4%; we attribute to a higher percent of RIFLE R (40%) and I (30%) the lower mortality rate compared to previous reports, as we had milder AKI cases<sup>(8)</sup>.

We found a high percent of septic etiology of AKI; indeed, sepsis is nowadays considered the main cause of AKI in the ICU setting. Also, the second most common AKI etiology in this cohort, heart failure and cardiogenic shock, is an AKI precipitant commonly reported in the literature; another feature in our cohort is the advanced mean age of the patients<sup>(15)</sup>. According to racial distribution of our population, there was a majority of african descents (76.9%)<sup>(16)</sup>.

In the multivariate analysis for mortality, we found as independent predictors: age, furosemide use and Glasgow Coma Scale (Table 3). Age, septic etiology of AKI, RIFLE F, need for dialysis and extra-renal organ failure has been described as risk factors for mortality in critically ill AKI patients<sup>(17-22)</sup>. Metha et al., previously reported furosemide as predictor of mortality in a cohort of AKI patients; possible explanations for the associations observed include a direct toxic effect of diuretics, or untoward effects secondary to delaying initiation of dialysis<sup>(2)</sup>.

Nowadays, it is considered that early fluid administration can help preventing or minimizing AKI<sup>(23)</sup>. However, recent observational studies found that excessive fluid overload may have a negative influence on kidney function and mortality<sup>(24-26)</sup>. In our cohort, we found higher fluid balance in the septic group; probably this is due to sepsis treatment. In accordance with the literature, the fluid balance was higher in the group of non-survivors (Table 2).

The literature reports that furosemide use also predicts a worse prognosis in patients with heart failure; this association is probably explained by the continuous stimulation of the renine-angiotensine system<sup>(3)</sup>. Aldosterone is also important in the pathophysiology of heart failure, as it promotes retention of sodium, the loss of magnesium and potassium, sympathetic activation and myocardial and vascular fibrosis, potentially contributing to a higher risk of sudden death in these patients.

The ESCAPE study suggested that intravenous furosemide dosage, specially above 300mg/day, is associated to higher in-hospital mortality and six-month re-admission rate in heart failure patients, even when adjusted for confounding factors<sup>(3)</sup>. In our analyses, we found a moderate correlation between furosemide dose and higher serum creatinine.

Despite being a prospective cohort, our work has several limitations. It is a single center study involving a relatively small number of patients; also, we found non-homogeneous groups. Although our data points to an association between furosemide and mortality, studies with more homogeneous of septic and

non-septic patients, as well as with and without heart failure are welcomed to explore our findings in these subgroups.

## CONCLUSION

In a cohort of 108 critically ill AKI patients, we found that age, use of furosemide and Glasgow Coma Scale were independent predictors of mortality; also, there was a moderate correlation between dosis, duration of furosemide treatment and the higher serum creatinine. In this scenario, our findings underscore the complex relationship between diuretic use and mortality in AKI; their role in treating and preventing AKI certainly needs better evaluation.

## REFERENCES

1. Bagshaw SM, Laupland KB, Doing CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care Med.* 2005;9:R700-R709.
2. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA.* 2002;288(20):2547-53.
3. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(10):1064-9.
4. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VL. High-Dose Furosemide in Acute Renal Failure Study Group. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(3):402-9. Comment in: *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4):786; autor reply 786-7.
5. Levi TM, Rocha MS, Almeida DN, Martins RT, Silva MG, Santana NC, et al. Furosemide is associated with acute kidney injury in critically ill patients. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45(9):827-33.
6. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ.* 2006;333(7565):420. Comment in: *BMJ.* 2006; 333(7565):406-7.
7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012 [cited 2013 Jun 21];2 (Suppl 1):1-138. Available from: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf)
8. 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 Med.* 2006;10(3):R73.
9. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Nacedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Kellum JA; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1669-77. Comment in: *Crit Care Med.* 2005;33(4):917; autor reply 917; *Crit Care Med.* 2004;32(8):1794-5.
10. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levi A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2007;11(2):R31. Comment in: *Crit Care.* 2008;12(4):423; autor reply 423.
11. 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.
12. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl.* 1998;66:S16-24.
13. De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* 2000;26(7):915-21.
14. Barretti P, Soares VA. Acute renal failure: clinical outcome and causes of death. *Ren Fail.* 1997;19(2):253-7.
15. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1292-81298
16. Suarez-Kurtz G. Pharmacogenomics and the genetic diversity of the Brazilian population. *Cad Saude Publica.* 2009;25(8):1650-1.
17. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HN, Ronco C, Kellum JA; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):431-9.
18. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1913-17. Comment in: *Crit Care Med.* 2006; 34(7):2016-7.
19. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care Med.* 2008;12(2):R47.
20. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, Cho KC, Himmelfarb J, Izkler TA, et al. Mortality after acute renal failure: Models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int.* 2006;70(6):1120-6.
21. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1837-43. Comment in: *Crit Care Med.* 2007;35(11):2669; autor reply 2669-70.
22. Lin CY, Chen YC, Tsai FC, Tian YC, Jenq CC, Fang JT, et al. RIFLE classification is predictive of short-term prognosis in critically ill patients with acute renal failure supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Nephrol Dial Transpl.* 2006;21(10):2867-73.
23. Nadeau-Fredette AC, Bouchar J. Fluid management and use of diuretics in acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(1) 45-55.

24. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76(4):422-7.
25. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vicent JL; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care.* 2008;12(3):R74. Comment in: *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009;5(1):10-1; *Crit Care.* 2008;12(4):169.
26. Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, Hu Y, Song PX, Ojo AO. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):956-61. Comment in: *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(12):4150; author reply 4150-1.



# Pharyngeal transit adaptation to bolus volume and consistency in Chagas' disease

## Adaptação do trânsito faríngeo ao volume e consistência do bolo deglutido na doença de Chagas

Carla Manfredi Santos<sup>1</sup>, Rachel Aguiar Cassiani<sup>1</sup>, Weslania Viviane Nascimento<sup>2</sup>, Roberto Oliveira Dantas<sup>2</sup>

Recebido do Departamento de Clínica Médica Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

### ABSTRACT

**Background:** Esophageal Chagas' disease causes a longer pharyngeal bolus clearance, which may be an adaptation to the impairment of esophageal bolus transit. This adaptation should be present when we change volume or consistency of the swallowed bolus.

**Methods:** By the videofluoroscopic method, the correlation was calculated between bolus volumes of 5 and 10mL, and consistencies liquid and paste on pharyngeal clearance duration and hyoid movement duration using the Pearson correlation coefficient ( $r$ ). It was evaluated 17 patients with Chagas' disease and 15 normal volunteers. **Results:** In both groups, there was no correlation between the pharyngeal clearance duration and the hyoid movement duration. In pharyngeal clearance there was a positive correlation between the volumes of 5 and 10mL and between liquid and paste boluses in patients with Chagas' disease, but not in controls. In hyoid movement duration the correlation between the volumes of 5 and 10mL was positive and significant in Chagas' disease patients for liquid and paste bolus, and only for paste in controls. **Conclusion:** Patients with Chagas' disease have a positive correlation of bolus flow through the pharynx related to change in bolus volume and bolus consistency, which suggested that they have a more important control of pharyngeal flow related to bolus volume and consistency than normal volunteers.

**Keywords:** Chagas' disease/complications; Deglutition; Deglutition disorders/etiology; Pharyngeal muscles; Pharynx/physiopathology; Fluoroscopy

### RESUMO

**Justificativa:** Envolvimento do esôfago pela doença de Chagas provoca aumento na duração da depuração da faringe, o que pode ser uma adaptação consequente ao comprometimento do trânsito do bolo pelo esôfago. Esta adaptação deve estar presente quando variamos o volume e consistência do bolo deglutido.

**Métodos:** Foi realizada, com o método videofluoroscópico, avaliação da duração da depuração faríngea e da duração do movimento do osso hióide com a deglutição de bolos de 5 e 10mL, e consistências líquida e pastosa em 17 pacientes com doença de Chagas e 15 voluntários saudáveis. Foi calculada a correlação entre os resultados por meio do coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ). **Resultados:** Em pacientes com doença de Chagas e voluntários, não houve correlação entre a duração da depuração da faringe e da duração do movimento do hióide. Em pacientes com doença de Chagas, na depuração da faringe, houve correlação positiva entre os volumes de 5 e 10mL e entre bolos líquido e pastoso, o que não foi observado nos voluntários. Na duração do movimento do hióide a correlação entre os volumes de 5 e 10mL foi positiva e significativa em pacientes com doença de Chagas para bolo líquido e pastoso, e apenas para pastoso nos voluntários. **Conclusão:** Pacientes com doença de Chagas têm correlação positiva do fluxo pela faringe relacionada com a alteração no volume e consistência do bolo, o que sugere um maior controle do fluxo pela faringe do que o observado em voluntários normais.

**Descritores:** Doença de Chagas/complicações; Deglutição; Transtornos de deglutição/etiologia; Músculos faríngeos; Faringe/fisiopatologia; Fluoroscopia

### INTRODUCTION

The esophageal involvement by Chagas' disease (American Trypanosomiasis), caused by the hemoflagellate protozoan *Trypanosoma cruzi*, has as consequence the loss of ganglion cells within the esophageal myenteric plexus<sup>(1)</sup>. The anatomic and functional consequence for the esophagus is megaesophagus, aperistaltic contraction in the esophageal body with no relaxation of the lower esophageal sphincter, motility alterations characteristic of esophageal achalasia<sup>(2,3)</sup>.

Dysphagia and regurgitation are the most frequent symptoms mentioned by these patients. They are the consequence of esophageal dysmotility and the impairment of esophageal bolus

1. Rehabilitation Center of the State Hospital of Ribeirão Preto, Medical School of Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brasil.

2. Medical School of Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Data de submissão: 17/12/2013 – Data de aceite: 06/01/2014

There is no conflict of interest for Carla M Santos, Rachel A Cassiani, Weslania V Nascimento and Roberto O Dantas.

#### Endereço para correspondência:

Roberto Oliveira Dantas  
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Av. Bandeirantes, 3.900  
Zip code: 14049-900 – Ribeirão Preto, SP, Brazil  
Tel: +55 (16) 3602-2457 – Fax: +55 (16) 3602-0229  
E-mail: rodantas@fmrp.usp.br

transit. However, some alterations of pharyngeal transit have been described<sup>(4,6)</sup>.

Chagas' disease patients have a longer pharyngeal clearance with swallows of a 10mL liquid bolus<sup>(5)</sup> and 10mL paste bolus<sup>(4,6)</sup> than normal volunteers. The longer pharyngeal clearance should be an adaptation to the bolus retention and slower transit through the esophageal body, or an alteration of oral and pharyngeal phases of swallowing consequent of central nervous system (CNS) involvement by the disease. However, clinical, electroencephalographic and magnetic resonance imaging evaluation of the CNS found limited and focal dysfunction which does not justify any involvement with the symptom of dysphagia<sup>(7)</sup>, suggesting that there is no impairment of the CNS which could cause alterations of the oral and pharyngeal phase of swallowing in the disease.

Our hypothesis is that the increase in the pharyngeal clearance duration described in Chagas' disease patients with esophageal involvement is an adaptation to the impairment of esophageal bolus transit. If the hypothesis is true, we expect that in pharyngeal clearance duration of patients with Chagas' disease there is a more important control of the bolus flow than normal subjects when we modify bolus volume and bolus consistency, demonstrated by a positive and significant correlation between the bolus volumes of 5 and 10mL and liquid and paste consistencies. Patients with Chagas' disease need a more strict control of their pharyngeal flow, but normal subjects do not need such control. The objective of this investigation was to evaluate if there is any correlation between bolus volume of 5 and 10mL, and liquid and paste consistencies in pharyngeal clearance and hyoid movement durations, and in the proportion between pharyngeal clearance duration and hyoid movement duration in patients with esophageal involvement by Chagas' disease.

## METHODS

We studied 17 patients with Chagas' disease and 15 asymptomatic volunteers, who previously participated in a previous publication<sup>(6)</sup>. The group of Chagas' disease patients consisted of 9 women and 8 men, aged 31-67 years, mean 53.3 years, with dysphagia and a positive serologic examination for Chagas' disease. The esophageal involvement caused by the disease was diagnosed by contrast radiography, which showed esophageal retention of 100% barium sulfate for more than 30 seconds after ingestion of a volume of 100mL, with an increase in distal esophageal diameter (higher than 4cm) in five patients. The control group consisted of asymptomatic healthy volunteers who had never lived in endemic areas for Chagas' disease, 7 women and 8 men, aged 35-69 years, mean 55.2 years. Subjects with heart diseases, diabetes, hypertension, respiratory, neurological, or renal diseases, or those who were taking drugs were excluded from both groups. No subject had been previously treated for esophageal or gastric diseases.

The study was conducted at the University Hospital of the Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, and the protocol of the investigation was approved by the Human Research Committee of the Medical School of Ribeirão Preto.

Written informed consent was obtained from each participant. The investigation was approved by the Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, process number 5680/2005.

Pharyngeal clearance and hyoid movement were assessed by videofluoroscopy. The equipment used for radiological examination was the Arcomax angiograph unit (Phillips, model BV 300, Veenpluis, The Netherlands) The images were recorded at 60 frames per second using the digital processing system Ever Focus model EDSR 100 V1.2 (Taipei, Taiwan) with a DVR monitor (Ever Focus) and a digital clock that indicates time in minutes, seconds and the number of frames on each video frame. Mouth, pharynx and proximal esophagus were imaged in lateral projection, with the subjects sitting in a chair and both feet on the ground. Boluses of 5 and 10mL of a liquid and 5 and 10mL of a paste were swallowed in duplicate. For the liquid bolus, barium sulfate (Bariogel<sup>®</sup> 100%, Laboratory Cristalia, Itapira, SP, Brazil) was offered with the aid of a spoon. For the paste bolus, we added 30mL of 100% liquid barium sulfate to 3g of the food thickener Nutilis (Nutricia Cuyk B.V., DJ Cuyk, The Netherlands), which was also offered with a spoon.

Taking the time the bolus head arrived at fauces as the zero reference (onset of the pharyngeal phase of swallowing), we timed the onset and end of hyoid movement and the end of upper esophageal sphincter (UES) opening, when the bolus tail cross the UES. From these times, we calculated the pharyngeal clearance duration (bolus head at fauces to the end of UES opening) and the hyoid movement duration (time between onset and end of hyoid movement).

The coefficient was calculated considering the correlation between the pharyngeal clearance duration and the hyoid movement duration. The coefficient of correlation between the results found for the volumes of 5 and 10mL, and between the results found for liquid and paste bolus were calculated. The proportion between pharyngeal clearance duration and hyoid movement duration was also calculated. Statistical analysis was done using the Pearson correlation coefficient ( $r$ ) and the Student  $t$  test. The correlation and differences were considered significant when  $p \leq 0.05$  in a two-tailed statistical analysis.

## RESULTS

There was no correlation between the pharyngeal clearance duration and the hyoid movement duration in patients with Chagas' disease and controls (Table 1).

In pharyngeal clearance with liquid and paste boluses, the correlation between the volumes of 5 and 10mL was positive and significant in patients with Chagas' disease ( $p < 0.04$ ) but not in controls ( $p > 0.09$ ). The correlation between liquid and paste boluses, with the volumes of 5 and 10mL, was also positive and significant in patients with Chagas' disease ( $p < 0.04$ ) but not in controls ( $p > 0.52$ ) (Table 2).

In hyoid movement duration, the correlation between the volumes of 5 and 10mL was positive and significant for liquid and paste boluses in patients with Chagas' disease ( $p \leq 0.02$ ), and

for paste in controls ( $p=0.02$ ). The correlation between liquid and paste boluses was positive and significant for the 10mL volume in patients with Chagas' disease ( $p=0.03$ ), but not in controls ( $p>0.69$ ).

The relation between pharyngeal clearance duration and hyoid movement duration in patients with Chagas' disease was similar to that of controls (Table 3,  $p>0.20$ ). In both groups, there was no difference with the volumes of 5 and 10mL and with liquid or paste boluses ( $p>0.05$ ).

**Table 1.** Correlation coefficient ( $r$ ) between pharyngeal clearance duration and hyoid movement duration in patients with Chagas' disease ( $n=17$ ) and controls ( $n=15$ )

	Controls		Chagas	
	$r$	$p$ value	$r$	$p$ value
5mL liquid	-0.38	0.163	0.15	0.561
10mL liquid	-0.03	0.917	0.14	0.591
5mL paste	0.17	0.550	0.12	0.644
10mL paste	0.03	0.919	0.32	0.217

**Table 2.** Effect of bolus volume and consistency on the correlation coefficient ( $r$ ) in duration of pharyngeal clearance and in duration of hyoid movement in patients with Chagas' disease ( $n=17$ ) and controls ( $n=15$ )

	Controls		Chagas	
	$r$	$p$ value	$r$	$p$ value
Pharyngeal clearance				
5mL x 10mL liquid	0.18	0.520	0.57	0.018
5mL x 10mL paste	0.45	0.093	0.52	0.032
Liquid x paste 5mL	0.18	0.524	0.51	0.036
Liquid x paste 10mL	-0.12	0.674	0.71	0.002
Hyoid movement				
5mL x 10mL liquid	0.44	0.098	0.72	0.001
5mL x 10mL paste	0.60	0.018	0.56	0.020
Liquid x paste 5mL	0.10	0.737	0.29	0.266
Liquid x paste 10mL	-0.11	0.691	0.52	0.031

**Table 3.** Results of the relation between pharyngeal clearance duration and hyoid movement duration in patients with Chagas' disease ( $n=17$ ) and controls ( $n=15$ ). Mean (SD)

	Controls	Chagas	$p$ value
5mL liquid	0.82(0.23)	0.88(0.3 2)	0.544
10mL liquid	0.95(0.35)	0.95(0.27)	0.977
5mL paste	1.03(0.43)	0.91(0.32)	0.379
10mL paste	0.86(0.31)	1.02 (0.37)	0.201

## DISCUSSION

The manifestations of Chagas' disease are dominated by cardiac and digestive disorders. Megaesophagus and megacolon

are the most frequent digestive manifestations<sup>(2,3)</sup>. Oral and pharyngeal physiology may also be affected by the disease<sup>(8)</sup>. The esophageal motility alterations caused by the disease is similar to that described in idiopathic achalasia, i.e. aperistaltic contraction in the esophageal body and no relaxation of the lower esophageal sphincter, causing dysphagia and regurgitation<sup>(3)</sup>.

Proximal alterations of the digestive motility have been described. The pharyngeal transit is longer in patients than in controls<sup>(4-6)</sup>, and in proximal esophagus there is a late response to swallowing and a decrease in contraction amplitude<sup>(9)</sup>, alterations that should be an adaptation to transit difficult through the esophageal body and/or the impairment of proximal esophageal motility.

There is a positive correlation in pharyngeal response with the bolus volume and bolus consistency. It indicated that pharyngeal clearance duration is related with the variation of bolus characteristic in Chagas' disease, but not in controls. However, the proportion between pharyngeal clearance duration and hyoid movement duration is the same in patients and controls, indicating that the control of transit and hyoid movement persisted in Chagas' disease, important for the maintenance of a safe swallow.

When the bolus reaches the pharynx during the swallow, it initiates the pharyngeal phase, which is composed of pharyngeal peristalsis, opening of the upper esophageal sphincter and closure of the glottis and is independent of both the oral and esophageal phases of swallowing<sup>(10)</sup>. The premotor nuclei that control the pharyngeal motility is located in the nucleus tractus solitarius and the motor nuclei are located in caudal dorsal motor nuclei and dorsal nucleus ambiguous<sup>(10)</sup>. The involvement of the CNS is not frequent in the chronic phase of Chagas' disease and observed alterations are not important<sup>(7,11)</sup>. By taking into consideration the previous studies of the involvement of the CNS by the disease, it is not likely that the alterations of pharyngeal phase of the swallowing previously<sup>(4-6)</sup> observed are resultant of this involvement.

It is likely that the observed alterations in pharyngeal clearance are a consequence of adaptation to difficulty in bolus transit through the esophageal body. Esophageal diseases that cause impairment of bolus transit may also cause an alteration in the oral and pharyngeal phases of swallowing<sup>(12,13)</sup>. Longer pharyngeal clearance in Chagas' disease was found with swallows of liquid<sup>(5)</sup> and paste boluses<sup>(4,6)</sup>. The positive correlation between the bolus volume of 5 and 10mL, and between liquid and paste bolus, suggested that there is a more important control of pharyngeal clearance by patients with Chagas' disease, probably to avoid the perception of dysphagia

Although there are no important alterations of oral and pharyngeal phases of swallowing in patients with achalasia caused by Chagas' disease in idiopathic achalasia it was observed cricopharyngeal prominence, asymmetry of pharyngeal contraction and lateral pharyngeal pouches were described<sup>(14)</sup>, suggesting that in this disease, the functional involvement of the pharynx is more important than that seen in Chagas' disease. Some differences were observed in esophageal motility alterations caused by the Chagas' disease and idiopathic achalasia<sup>(15)</sup>. The

explanation for a more important pharyngeal involvement in idiopathic achalasia than in Chagas' disease is that, in idiopathic achalasia, there is an alteration of the upper esophageal sphincter (UES) behavior during swallowing, with increase in UES residual pressure, reduction in UES relaxation duration, rapid onset of pharyngeal contraction after UES relaxation<sup>(6)</sup>, and alterations of UES belch reflex<sup>(17)</sup>. In Chagas' disease an increase in UES pressure was found<sup>(18)</sup>, but the movement of the catheter during the measurement causes this increase in sphincter pressure and may be explained by a different response of the muscles of the pharyngo-esophageal transition compared with controls and patients with idiopathic achalasia, and does not reflect the true sphincter pressure. The duration of UES transit after the swallow of a 10mL paste bolus is longer in Chagas' disease patients than in controls<sup>(6)</sup>, indicating the possibility that these patients have some difficulty in transit through the pharyngo-esophageal transition. However, more investigations about UES behavior during swallows are needed. Although in Chagas' disease the esophageal motility alterations are the most important cause of dysphagia, all phases of swallowing may be impaired<sup>(8)</sup>.

Considering that oropharyngeal dysphagia is a major complaint among older people, consequence from a wide range of structural or functional alterations<sup>(19)</sup>, it is possible that with the aging process there is a deterioration of pharyngeal control in Chagas' disease patients, causing a deterioration of pharyngeal function and an increase in their swallowing symptoms, hypothesis that need further investigations.

## CONCLUSION

The results suggested that Chagas' disease patients have a more significant control of pharyngeal flow related to bolus volume and consistency than normal volunteers.

## REFERENCES

- Köberle F. Chagas' disease and Chagas' syndrome: The pathology of American Trypanosomiasis. *Adv Parasitol.* 1968;6(1):63-73.
- Matsuda NM, Miller SM, Évora PR. The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Clinics.* 2009;64(12):1219-24.
- Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Meneghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(6):884-9.
- Gomes FR, Secaf M, Kubo TT, Dantas RO. Oral and pharyngeal transit of a paste bolus in Chagas' disease. *Dysphagia.* 2008;23(1):82-7.
- Nobre e Souza MA, Dantas RO, Oliveira RB, Braga FJ. A scintigraphic study of oropharyngeal swallowing dynamics in Chagas' disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2000;12(4):335-41.
- Santos CM, Cassiani RA, Dantas RO. Videofluoroscopic evaluation of swallowing in Chagas' disease. *Dysphagia.* 2011;26(4):361-5.
- Wackermann PV, Fernandes RM, Elias J Jr, Santos AC, Marques W Jr, Barreira AA. Involvement of the central nervous system in the chronic phase form of Chagas' disease. *J Neurol Sci.* 2008;269(1-2):152-7.
- Santos CM, Cassiani RA, Dantas RO. Alterações da deglutição na doença de Chagas. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2012;10(3):219-21.
- Dantas RO, Alves LT, Nascimento WV. Effect of bolus volume on proximal esophageal contractions of patients with Chagas' disease and patients with idiopathic achalasia. *Dis Esophagus.* 2010;23(8):670-4.
- Lang IM. Brain stem control of the phases of swallowing. *Dysphagia.* 2009; 24(3):333-48.
- Py MO. Neurologic manifestations of Chagas disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11(6):536-42.
- Triadafilopoulos G, Hallstone A, Nelson-Abbott H, Bedinger K. Oropharyngeal and oesophageal interrelationships in patients with non-obstructive dysphagia. *Dig Dis Sci.* 1992;37(4):551-7.
- Massey BT. Pathological pharyngo-oesophageal interactions. *Dysphagia.* 1995;10(4):232-4.
- Jones B, Donner MW, Rubesin SE, Ravich WJ, Hendrix TR. Pharyngeal findings in 21 patients with achalasia of the esophagus. *Dysphagia.* 1987;2(2): 87-92.
- Herbella FA, Oliveira DR, Del Grande JC. Are idiopathic and chagasic achalasia two different diseases? *Dig Dis Sci.* 2004;49(3):353-60.
- Dudnick RS, Castell JA, Castell DO. Abnormal upper esophageal sphincter function in achalasia. *Am J Gastroenterol.* 1992;87(12):1712-15.
- Massey BT, Hogan WJ, Dodds WJ, Dantas RO. Alteration of the upper esophageal sphincter belch reflex in patients with achalasia. *Gastroenterology.* 1992;103(5):1574-9.
- Crema E, Oliveira RM, Werneck AM, Pastore R, Marins Junior A, Silva AA. [Manometric evaluation of upper esophageal sphincter in patients with indeterminate form of Chagas' disease]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(2):156-8. Portuguese.
- Rofes L, Arreola V, Almira J, Cabré M, Campins L, Garcia-Peres P, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011(1): 1-13.



# Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA

*Identification and characterization of drug interactions in prescriptions of the intensive care unit of a public hospital in the city of Feira de Santana, BA*

Karoline Neris Cedraz<sup>1</sup>, Manoelito Coelho dos Santos Junior<sup>2</sup>

Recebido do Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

## RESUMO

**OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA:** Identificar e caracterizar as interações medicamentosas presentes em prescrições médicas da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital público da cidade de Feira de Santana, Bahia. Uma vez que Interações medicamentosas (IM) representam fontes potencialmente remediáveis de erros na assistência e um risco para os pacientes. **MÉTODOS:** O estudo realizado foi do tipo descritivo. Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa foram coletadas aleatoriamente 28 prescrições médicas da Unidade de Terapia Intensiva do hospital no ano de 2013, sendo necessário o preenchimento de uma ficha de coleta previamente estabelecida. Os dados coletados foram analisados pelo programa *Micromedex*<sup>®</sup> *Drug Interactions*, este caracterizou as interações medicamentosas segundo a gravidade e documentação comprobatória. **RESULTADOS:** Das 28 prescrições analisadas, 2 apresentaram nenhuma interação medicamentosa, enquanto 26 apresentaram alguma interações medicamentosas, resultando 99 potenciais interações medicamentosas, sendo os fármacos mais envolvidos: Midazolam, Ácido Acetilsalicílico, Fentanil e Dipirona. Interações medicamentoas mais frequentes foram: Fentanil + Midazolam; Dipirona + Enoxaparina; Midazolam + Omeprazol; Ácido Acetilsalicílico + Insulina Humana Regular. Segundo a gravidade foram encontradas: 5 contra Indicado, 31 maior, 58 moderado e 5 menor. 29 interações medicamentosas possuíam

documentação excelente, 39 boa, 31 razoável e nenhuma com documentação desconhecida O uso, simultâneo de Fentanil + Midazolam pode resultar em depressão respiratória aditiva. Já o uso de Metoclopramida + Haloperidol pode aumentar o risco de reações extrapiramidais ou síndrome maligna dos neurolépticos. **CONCLUSÃO:** Confirmou-se que as interações medicamentosas são um problema frequente e cada vez mais relevante, pois identificá-las tornou-se um desafio para os profissionais de saúde.

**Descritores:** Interações de medicamentos; Unidade de terapia intensiva; Prescrições de medicamentos; Síndrome maligna neuroepilética; Hospitais públicos

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** To identify and characterize the Drug Interaction present in prescriptions of Intensive Care Unit (ICU) of a public hospital in the city of Feira de Santana, Bahia. Since, Drug Interaction (DI) represent potentially remediable sources of errors in care and a risk to patients. **METHODS:** The study was observational in nature. After approval by the Research Ethics Committee were randomly collected from 28 medical prescriptions in the Intensive Care Unit of the hospital in 2013, completing a previously established data collection form is required. The collected data were analyzed by <sup>®</sup> Drug Interactions, Micromedex this program characterized the drug interaction according to the severity and supporting documentation. **RESULTS:** Of the 28 prescriptions analyzed, 2 showed no drug interaction, while 26 showed some drug interaction, resulting in 99 potential drug interactions being the drugs most involved: Midazolam, Acetylsalicylic Acid, Fentanyl and Dipyrone. Frequently drugs interactions were: Midazolam + Fentanyl; Dipyrone + Enoxaparin, Midazolam + Omeprazole, Acetylsalicylic Acid + Regular Human Insulin. According to severity were found: 5 against Indicated, 31 largest, 58 moderate and 5 smaller. 29 drug interaction had excellent documentation, 39 good, 31 fair, and none with unknown Using documentation, simultaneous Midazolam + Fentanyl may result in additive respiratory depression. Already using Metoclopramide + Haloperidol may increase the risk of extrapyramidal reactions or neuroleptic malignant syndrome. **CONCLUSION:** It was confirmed that the drug interaction is a

1. Graduanda em Medicina, Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil.

2. Professor Adjunto do Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil.

Data de submissão: 19/12/2013 – Data de aceite: 06/01/2014

Conflito de interesses: não há.

### Endereço para correspondência:

Karoline Neris Cedraz

R. Visconde de Cairú, 354 – Ponto Central

CEP - Feira de Santana, BA, Brasil

Tel: 55 (75) 9162-8860 – E-mail: karolinecedraz@gmail.com/manoelito@uefs.br

Os autores supracitados do manuscrito declaram à Revista Brasileira de Clínica Médica a inexistência de conflito de interesses em relação ao presente artigo.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

frequent problem and increasingly relevant because identifying it became a challenge for health professionals.

**Keywords:** Drug Interaction; Intensive care unit; Drug prescriptions; Neuroleptic malignant syndrome; Hospitals, public.

## INTRODUÇÃO

A interação medicamentosa (IM) é definida como a combinação de dois ou mais medicamentos de forma que a segurança ou a eficácia de um fármaco é significativamente alterada pela presença de outro<sup>(1)</sup>.

Quando dois medicamentos são administrados, concomitantemente, a um paciente, eles podem agir de forma independente ou interagirem entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um ou ambos os medicamentos. Algumas vezes ainda, a interação medicamentosa reduz a eficácia de um fármaco, podendo ser tão nociva quanto o aumento. O desfecho da interação medicamentosa pode variar de insignificante (não exigindo medidas especiais) a potencialmente letal, ou ainda causar danos permanentes. A IM pode ser considerada como responsáveis não somente pela deterioração clínica do paciente, mas principalmente pelo aumento de medidas hospitalares e tempo de internação<sup>(1-3)</sup>.

Considerando que o número de medicamentos utilizados pelos pacientes é o melhor preditor para avaliar a frequência de surgimento de interações entre fármacos, o risco de IM tende a aumentar no âmbito hospitalar, porque novos fármacos são frequentemente adicionados a terapia existente. É estimado que ocorra interações em 3 a 5% em prescrições e, quando 10 a 20 fármacos são administrados, essa taxa chega pode chegar a 20%<sup>(1,4,5)</sup>.

Neste contexto, uma análise das reações adversas aos fármacos mostrou que as interações medicamentosas representam 5% de todos os erros de medicação intra-hospitalares e o mais ameaçado grupos são pacientes idosos e polimedicados. Entretanto, estas IM são muitas vezes previsíveis e, por conseguinte, podem ser evitadas ou controladas, mas destaca-se que algumas reações são totalmente imprevisíveis<sup>(4,6)</sup>.

As IM podem ser classificadas de acordo com a origem (farmacocinética e farmacodinâmica) e gravidade (menor, moderada e grave). As IM farmacocinéticas ocorrem quando um fármaco interfere na absorção, metabolismo, distribuição e/ou excreção de outro fármaco. IM farmacodinâmica surge quando a ação de um fármaco interfere, podendo ser classificada em sinergismo (aumento do efeito) ou antagonismo (redução/anulação do efeito). Considera-se IM Menor quando ocorrem efeitos clínicos restritos; algumas manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade de efeitos colaterais, mas em geral não requer mudança de terapia medicamentosa. Na IM Moderada a interação resulta em exacerbação do quadro clínico e/ou requer mudanças na terapia medicamentosa. Por sua vez, a IM Maior ocorre quando a interação pode ser crônica e/ou requer intervenção médica para minimizar ou prevenir reações adversas graves.

Vale ressaltar que o monitoramento das prescrições de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é muito importante diante da

grande quantidade de medicamentos prescritos nessa unidade, sendo que as complicações relacionadas ao uso de medicamentos são o tipo de evento adverso mais comum na internação, e representam 3-5% das Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) que podem ser prevenidas em hospitais<sup>(7)</sup>.

Visando contribuir para o conhecimento sobre as IMs em terapia intensiva, o presente estudo teve como objetivo determinar a prevalência de potenciais interações entre fármacos prescritos na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA, no ano de 2013, bem como conhecer o perfil destas e caracterizá-las.

## MÉTODOS

Este estudo é do tipo quantitativo, de natureza descritiva, com delineamento transversal, foi desenvolvido em um Hospital Público da cidade de Feira de Santana, Bahia no ano de 2013. O campo de estudo trata-se de uma instituição de médio porte que atende a pacientes de média e alta complexidade do próprio município e de regiões circunvizinhas, resultando em uma demanda elevada visto encontrar-se em um entroncamento rodoviário. Atualmente a unidade possui 300 leitos<sup>(8)</sup>.

A população estudada abrangeu o universo das prescrições médicas diárias de prontuários dos pacientes, que foram depositadas no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) (Módulo Arquivo Médico) do hospital. O SAME é responsável por arquivar os prontuários dos usuários que já tenham recebido alta da instituição.

Garantindo os princípios éticos que envolvem as pesquisas com seres humanos, o projeto de pesquisa foi previamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) e aprovado pelo referido comitê (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE - 11895712.3.0000.0053). As atividades do projeto só tiveram início após aprovação do CEP -UEFS.

O hospital no qual se realiza o presente estudo, como muitos no Brasil, não dispõe de prescrição eletrônica, assim, uma vez por dia, o médico prescreve medicamentos necessários para 24 horas de internação.

A amostra dos prontuários foi feita por conveniência. A unidade hospitalar escolhida foi a de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), devido à presença de prescrições com fármacos de diferentes classes, pois levando-se em conta o estado crítico dos pacientes que lá se encontram, há um aumento no risco de ocorrência de IM nas prescrições. A coleta de dados foi realizada no período de fevereiro a maio de 2013, e a técnica empregada foi a análise documental, com revisão retrospectiva dos prontuários. No presente estudo as manifestações clínicas das IMs não foram avaliadas e, portanto, a expressão "IM potencial" foi empregada.

Vale ressaltar que como critério de inclusão foi adotado que o prontuário analisado possuísse as seguintes informações:

- número de registro;
- idade e sexo do paciente;
- diagnóstico inicial;
- prescrição de mais de um medicamento.

Para logística da coleta das informações, foi utilizada uma ficha de coleta contendo os dados de identificação do paciente – variáveis independentes (número de registro, instituição de saúde, data de nascimento, idade, e sexo), variáveis de estudo, a saber: nome do fármaco, conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB) estabelecida pela Lei 9787/99<sup>(9)</sup>; vias de administração e grupo farmacológico dos medicamentos prescritos, conforme a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>(10)</sup>.

A identificação e caracterização das interações medicamentosas foram feitas através do softwer *Thomson Micromedex*<sup>®</sup> que consiste em um banco de dados de acesso online restrito, com informações atualizadas de todos os medicamentos que pode ser usado em um serviço de saúde, tanto doses quanto vias de administração. Apresenta sensibilidade e especificidade adequada para identificação de IMs em UTIs, pois contém um dicionário de mais de 8000 termos de fármacos únicos, o que distingue os nomes comerciais de nomes genéricos equivalentes, eliminando a possível duplicação de dados de interação na tela. Este sistema é específico ao fármaco ao invés de especificar somente sua classe<sup>(4)</sup>.

Através do *Micromedex* foi possível obter informações sobre as consequências clínicas ou reações adversas que poderiam resultar a partir da IM e caracterizar e classificar o aparecimento de reações adversas a medicamentos de acordo com a gravidade e documentação. A classificação das IM de acordo com a origem (farmacocinética e farmacodinâmica) foi feita baseando-se na literatura disponível nas bases de dados *ScienceDirect*, *PubMed Medline*, *Web of Science*, *SciELO* e *LILACS*.

De acordo com a gravidade as IM foram classificadas em:

- *contraindicada*: quando os medicamentos não devem ser usados concomitantemente;
  - *maior*: A interação pode ser risco de vida e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir graves efeitos adversos;
  - *moderada*: A interação pode resultar na exacerbação da condição do doente e / ou requerem uma alteração em terapia;
  - *menor*: A interação teria limitado os efeitos clínicos. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou severidade dos efeitos secundários, mas geralmente não requer uma alteração maior na terapia;
  - *desconhecida*: quando não tem definição de grau de gravidade.
- De acordo com a documentação as IM foram classificadas em:
- *excelente*: Estudos controlados estabeleceram claramente a existência desta interação;
  - *bom*: Documentação sugere fortemente a interação existente, mas estudos bem controlados são escassos;
  - *regular*: documentação disponível é pobre, mas considerações farmacológicas levam a suspeitar que a interação exista;
  - *pobres*: A documentação é pobre, limitada a relatos de casos; mas o conflito clínico é teoricamente possível;
  - *desconhecida*: quando a documentação sobre a interação não é conhecida.

De acordo com a origem as IM foram classificadas em:

- *farmacocinética*: quando ocorre alteração devido a interferência na absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção;

- *farmacodinâmicas*: quando ocorre modificações no efeito do fármacos devido a aumento da atividade (sinergismo) ou redução e/ou anulação da atividade (antagonismo).

Deve-se destacar que a dipirona foi incluída ao estudo através de base de dados complementar, visto que o *Micromedex* não contém tal medicamento em seu banco de dados. Considerando que grande parte das prescrições continham Dipirona, viu-se a importância desta inclusão. Para isso foi realizada análise da literatura e considerado o grupo de fármacos que fazem as interações com a dipirona.

A análise quantitativa foi realizada no Excel<sup>®</sup>, versão 2013, o qual permitiu associar as variáveis e criar o perfil e frequência das IMs das amostras. Para isso foram criadas tabelas que permitiram uma melhor visualização dos resultados.

## RESULTADOS

Neste estudo, foram coletadas 28 prescrições, destas 92,86% (n=26) apresentaram alguma IM em potencial, enquanto somente 17,14% (n=2) não apresentaram qualquer tipo de IM, sendo descartadas do estudo.

Das prescrições analisadas 57,14% (n=16) eram de pacientes do sexo masculino e 42,86% (n=12) do sexo feminino. A idade média dos pacientes foi de 48,54 anos e a mediana de 44 anos.

O número de diagnósticos por paciente variou entre 1 a 6, com média de 3,70 diagnósticos por paciente. O tempo de internamento foi em média de 34 dias (variando de 05 a 100 dias). O menor número de medicamentos por prescrição foi de 7 e o maior sendo 22 medicamentos, a média de medicamentos por prescrição foi de 11,96 medicamentos.

A análise das 26 prescrições as quais foram encontradas IM mostrou que 39 medicamentos diferentes estavam envolvidos em IM. Foi possível detectar 99 potenciais IM, destas 48 eram repetidas e 51 eram de tipos diferentes (considerando os medicamentos e as IM presentes em cada prontuário). O número de IM por prescrição variou de 1 a 13, com uma média de 3,92 IM por prescrição.

O total de medicamentos nas 26 prescrições foi de 277 (Tabela 1), sendo que os com maior frequência nestes prontuários foram: Insulina Regular Humana presente em 9,39% (n=26) prescrições, Dipirona em 9,03% (n=25), Bromoprida 6,86% (n=19), Fentanil em 4,70% (n=13), Omeprazol em 4,70% (n=13), Ringer Lactato 4,33% (n=13), Enoxaparina 3,97% (n=11), Metoclopramida 3,61% (n=10) e Midazolam 3,61% (n=10). Já em relação à classe de medicamentos verificou-se um predomínio do uso de antibacterianos 14,08% (n=39), seguido dos antieméticos 10,47% (n=29) e anti-inflamatórios não esteroidais 10,11% (n=28).

Quanto à gravidade foram classificadas como contraindicadas 5,05% (n=5), maior 31,31% (n=31), moderado 58,59% (n=58) e menor 5,05% (n=5) (Tabela 2). A documentação na literatura para IM foi classificado como excelente 29,29% (n=29), boa 39,40% (n=39), razoável 31,31% (n=31) e nenhuma desconhecida (Tabela 2).

**Tabela 1.** Distribuição dos fármacos prescritos na UTI de acordo com a *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC)

Grupo farmacológico	Fármaco	N	Frequência (%)
Antidiabético	Insulina	26	9,39
Anti-inflamatório não esteróidal	Dipirona	25	9,03
Antiemético	Bromoprida	19	6,86
Analgésico opióide	Fentanil	13	4,70
Antiulceroso	Omeprazol	13	4,70
Soluções	Ringer lactato	12	4,33
Anticoagulante	Enoxaparina	11	3,97
Antiemético	Metoclopramida	10	3,61
Sedativo e ansiolítico	Midazolam	10	3,61
Antiulceroso	Ranitidina	9	3,25
Anticoagulante	Heparina	7	2,53
Antibacteriano	Imipenem	7	2,53
Anticonvulsivante	Fenitoína	6	2,18
Adrenérgico	Noradrenalina	6	2,18
Analgésico opioide	Tramadol	6	2,18
Antiagregante plaquetário	Ácido acetil salicílico	5	1,81
Antibacteriano	Ceftriaxona	5	1,81
Antibacteriano	Metronidazol	5	1,81
Anti-hipertensivo	Clonidina	4	1,44
Dopaminérgico	Dobutamina	4	1,44
Antipsicótico	Haloperidol	4	1,44
Anti-hipertensivo	Nitroprussiato de sódio	4	1,44
Anti-inflamatório não esteroidal	Acetaminofeno	3	1,08
Antibacteriano	Cefepime	3	1,08
Antibacteriano	Ciprofloxacino	3	1,08
Antifúngico	Fluconazol	3	1,08
Laxante	Lactulose	3	1,08
Anti-hipertensivo	Anlodipino	2	0,72
Anti-hipertensivo	Captopril	2	0,72
Sedativo e ansiolítico	Diazepam	2	0,72
Anti-hipertensivo	Enalapril	2	0,72
Hormônio	Eritropoetina	2	0,72
Diurético	Furosemida	2	0,72
Suplemento	Gluconato de cálcio	2	0,72
Antibacteriano	Linezolida	2	0,72
Antibacteriano	Meropenem	2	0,72
Antibacteriano	Piperacilina + tazobactan	2	0,72
Anti-inflamatório esteroidal	Prednisolona	2	0,72
Antihipercolesterolêmico	Sinvastatina	2	0,72
Antibacteriano	Vancomicina	2	0,72
Vitamina	Vitamina K	2	0,72
Anticonvulsivante	Ácido valproico	1	0,36
Antibacteriano	Amicacina	1	0,36
Antiarrítmico	Amiodarona	1	0,36
Antibacteriano	Azitromicina	1	0,36
Anti-hipertensivo	Betaxolol	1	0,36
Anticolinérgico	Biperideno	1	0,36
Antibacteriano	Clindamicina	1	0,36
Antiagregante plaquetário	Clopidogrel	1	0,36
Anti-hipertensivo	Hidralazina	1	0,36
Anti-inflamatório esteroidal	Hidrocortisona	1	0,36
Outros	Hidroxietilamido	1	0,36
Outros	Imunoglobulina humana	1	0,36
Anti-hipertensivo	Isossorbida	1	0,36
Outros	KCl	1	0,36
Anti-hipertensivo	Metoprolol	1	0,36
Anti-hipertensivo	Minoxidil	1	0,36
Analgésico opioide	Morfina	1	0,36
Antibiótico	Oxacilina	1	0,36
Hormônio	Tiroxina	1	0,36
Antibacteriano	Tobramicina	1	0,36
Anticoagulante	Varfarina	1	0,36
Antidiurético	Vasopressina	1	0,36
Vitamina	Vitamina B1	1	0,36
	Total	277	100



**Tabela 2.** Classificações das IM (de acordo com gravidade e documentação) encontradas nas prescrições médicas da UTI de um hospital público da cidade de Feira de Santana BA

Classificação	Frequência (%) n=99
Gravidade	
Contraindicado	5,05 (n=5)
Maior	31,31 (n=31)
Moderado	58, 59 (n=58)
Menor	5,05 (n=5)
Documentação	
Excelente	29,29 (n=29)
Boa	39,40 (n=39)
Razoável	31,31 (n=31)
Desconhecida	0,00 (n=0)

Os medicamentos Midazolam 8,30% (n=23), Ácido acetil-salicílico 6,86% (n=19), Fentanil 6,50% (n=18) e Dipirona 6,14% (n=17), com as respectivas frequências de interações foram os mais envolvidos no total das 99 interações medicamentosas. (Quadro 1).

Através do estudo realizado foi possível observar que as IM mais frequentes foram: Fentanil + Midazolam (11,11%) de gravidade maior/boa documentação/farmacodinâmica, Dipirona + Enoxaparina (11,11%) de gravidade moderada/documentação boa/farmacocinética; Midazolam + Omeprazol (6,06%) de gravidade moderada/documentação razoável/farmacocinética e Ácido acetil-salicílico + Insulina R. Humana (5,05%) de gravidade moderada/documentação razoável/farmacocinética (Quadro 1).

Quanto as IM de gravidade contraindicada foram encontradas no total 5,05% (n=5) em três combinações: Metoclopramida + Haloperidol (40%), Ceftriaxona + Ringe Lactato (40%) e Gluconato de Cálcio + Ceftriaxone (20%).

## DISCUSSÃO

Inicialmente percebe-se que dentre a amostra houve predominância do sexo masculino. Isso pode ser evidenciado, pois segundo a política nacional de atenção integral à saúde do homem do ministério da saúde, o homem julga-se invulnerável, o que acaba por contribuir para a negligência ao auto-cuidado e se exponha mais às situações de risco. O homem é mais vulnerável à violência, seja como autor, seja como vítima e as agressões sofridas são mais graves e demandam maior tempo de internação, em relação às sofridas pelas mulheres. Levando a inferir que quanto mais frequente e maior o tempo de internação, mais probabilidade de estar vulnerável às IM<sup>(11)</sup>. Neste estudo foi encontrada a média de 11,96 medicamentos por prescrição, resultado equivalente àqueles reportados por Cardinal et al.<sup>(12)</sup>, no município de Campo Grande, MS, em estudo no qual caracterizaram prescrições medicamentosas em unidade de terapia intensiva adulto, cuja média foi de 11,72. Porém o resultado encontrado está próximo, também, ao do estudo realizado por

Mazzola et al., no hospital das clínicas da UNICAMP, o qual avaliou o perfil e manejo de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições de UTI, tendo como média de 12,9 medicamentos por prescrição<sup>(13)</sup>.

A quantidade de medicamentos por prescrição é um indicador de risco, pois o desenvolvimento de interações medicamentosas e efeitos adversos são diretamente proporcionais ao aumento do número de medicamentos prescritos, bem como o tempo de internação elevado<sup>(12,13)</sup>.

Os pacientes internados em UTI são geralmente submetidos a procedimentos dolorosos, portanto o emprego de analgésicos na busca de propiciar conforto ao paciente é uma prioridade na terapia intensiva<sup>(12)</sup>.

Os resultados apontaram a classe dos antibacterianos como a de maior frequência (12,87%) frente as classes de medicamentos encontradas, estes achados estão em acordo com os encontrados por Carvalho et al., e Potocki et al., nos quais descrevem a classe dos antibacterianos como grupo farmacológico que mais tem sido analisados em pesquisas sobre a utilização de medicamentos<sup>(14,15)</sup>. Nos hospitais brasileiros o consumo de antibióticos tem crescido bastante nos últimos 10 anos<sup>(16)</sup>.

É necessário ressaltar a prevalência de IM classificadas como moderada seguida das interações maiores. Este fato revela a importância clínica que deve ser dada às IM classificadas como moderadas, visto que o programa *Thomsom Micromedex* as define como interações que podem implicar em uma exacerbação da condição do paciente e/ou requerer uma alteração na terapia.

Nesta amostra destaca-se Midazolam + Fentanil, IM mais frequente, verificada em 11 (11,11%) das 99 IM em potencial. Este resultado pode ser observado no estudo de Lima e Cassiani, no qual os autores demonstraram que das 311 interações medicamentosas 40% estavam relacionadas a fármacos que atuam no sistema nervoso central, sendo a interação entre midazolam e fentanil a mais frequente<sup>(17)</sup>. Considerando o efeito da associação desses dois fármacos pode-se ressaltar que o uso, simultâneo de analgésicos opióides (Fentanil) e benzodiazepínicos (Midazolam) pode resultar em depressão respiratória aditiva (IM com gravidade maior)<sup>(18)</sup>.

Analisando o nível de documentação foi possível perceber que a categoria mais frequente foi a de boa documentação, excelente documentação também teve uma expressão significativa e documentação desconhecida não foi encontrada neste estudo. Logo, vale ressaltar que as informações sobre as interações estão muito acessíveis aos profissionais, o que não condiz com a realidade, visto que tais interações continuam muito frequentes e aquém de ser superadas.

Neste contexto as interações contra-indicadas deveriam ser ao máximo evitadas, porém elas ainda continuam presentes como é o caso do uso simultâneo de Metoclopramida e antipsicóticos (Haloperidol) pode aumentar o risco de reações extrapiramidais ou síndrome maligna dos neurolépticos. Já o uso de Ceftriaxona + Ringer's Lactatato ou Gluconato de cálcio + Ceftriaxona pode resultar em ambos os casos na formação de precipitados de ceftriaxona-cálcio o que é contra-indicado em recém-nascidos<sup>(18)</sup>.

**Quadro 1.** Prevalência e respectivas classificações das IM nas prescrições médicas de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA

Interações medicamentosas	N	Frequência (%)	Classificação da IM		
			Origem	Gravidade	Documentação
Fentanil + midazolam	11	11,11	Farmacodinâmica	Maior	Boa
Dipirona + enoxaparina	11	11,11	Farmacocinética	Moderado	Boa
Midazolam + omeprazol	6	6,06	Farmacocinética	Moderado	Razoável
Ácido acetilsalicílico + insulina r. humana	5	5,05	Farmacocinética	Moderado	Razoável
Dipirona + heparina	4	4,04	Farmacodinâmica	Moderado	Boa
Ácido acetilsalicílico + ranitidina	3	3,03	Farmacocinética	Menor	Excelente
Ciprofloxacino + insulina r. humana	3	3,03	Farmacodinâmica	Maior	Excelente
Clonidina + haloperidol	3	3,03	Farmacodinâmica	Moderada	Razoável
Anlodipino + ácido acetilsalicílico	2	2,02	Farmacocinética	Moderada	Boa
Anlodipino + fluconazol	2	2,02	Farmacocinética	Moderada	Boa
Ácido acetilsalicílico + enoxaparina	2	2,02	Farmacocinética	Maior	Boa
Ácido acetilsalicílico + heparina	2	2,02	Farmacocinética	Maior	Razoável
Ceftriaxone + <i>ringer's lactato</i>	2	2,02	Farmacocinética	Contraindicado	Boa
Dipirona + ciprofloxacino	2	2,02	Farmacocinética	Moderada	Excelente
Fentanil+ fluconazol	2	2,02	Farmacocinética	Maior	Excelente
Fentanil + fenitoína	2	2,02	Farmacodinâmica	Moderada	Boa
Fluconazol + haloperidol	2	2,02	Farmacodinâmica	Maior	Razoável
Haloperidol + metoclopramida	2	2,02	Farmacodinâmica	Contraindicado	Razoável
Insulina r. humana + Linezolida	2	2,02	Farmacocinética	Moderada	Boa
Midazolam + fenitoína	2	2,02	Farmacodinâmica	Moderada	Boa
Midazolam + ranitidina	2	2,02		Moderada	Razoável
Acetaminofeno + fenitoína	1	1,01	Farmacodinâmica	Moderada	Boa
Amiodarona + fentanil	1	1,01	Farmacodinâmica	Maior	Boa
Amiodarona + midazolam	1	1,01	Farmacodinâmica	Moderada	Razoável
Ácido acetilsalicílico + betaxolol	1	1,01	Farmacocinética	Moderada	Boa
Ácido acetilsalicílico + gluconato de cálcio	1	1,01	Farmacocinética	Moderada	Razoável
Ácido acetilsalicílico + clopidogrel	1	1,01	Farmacocinética	Maior	Razoável
Ácido acetilsalicílico + enalapril	1	1,01	Farmacocinética	Moderada	Excelente
Ácido acetilsalicílico + metoprolol	1	1,01	Farmacodinâmica	Moderada	Boa
Azitromicina – sinvastatina	1	1,01	Farmacocinética	Maior	Boa
Azitromicina – fentanil	1	1,01	Farmacocinética	Moderada	Boa
Betaxolol + insulina regular humana	1	1,01	Farmacocinética	Moderada	Boa
Gluconato de cálcio + ceftriaxone	1	1,01	Farmacocinética	Contraindicado	Boa
Gluconate de cálcio + ciprofloxacino	1	1,01	Farmacocinética	Moderada	Bom
Captopril + furosemida	1	1,01	Farmacodinâmica	Moderada	Boa
Imipenem + valproato de sódio	1	1,01	Farmacocinética	Maior	Boa
Cilastatina/imipenem + ácido valproico	1	1,01	Farmacocinética	Maior	Boa
Ciprofloxacino + fluconazol	1	1,01	Farmacocinética	Maior	Razoável
Clopidogrel + enoxaparina	1	1,01	Farmacocinética	Maior	Razoável
Diazepam + omeprazol	1	1,01	Farmacocinética	Menor	Boa
Fentanil + linezolida	1	1,01	Farmacocinética	Maior	Razoável
Fluconazol + midazolam	1	1,01	Farmacocinética	Moderada	Excelente
Fluconazol + omeprazol	1	1,01	Farmacocinética	Moderada	Excelente
Insulina regular humana + levotiroxina	1	1,01	Farmacodinâmica	Moderada	Razoável
Insulina regular humana + metoprolol	1	1,01	Farmacocinética	Moderada	Boa
Linezolida + tramadol	1	1,01	Farmacocinética	Maior	Boa
Fenitoína + ranitidina	1	1,01	Farmacocinética	Menor	Boa
Tobramicina + vancomicina	1	1,01	Farmacodinâmica	Maior	Razoável
Total	99	100	-	-	-

## CONCLUSÃO

A frequência de IM nas prescrições hospitalares é um risco permanente em hospitais. Nesta perspectiva, seria ideal que a listas de medicamentos dos pacientes fossem avaliadas, pelos prestadores de cuidados de saúde, rotineiramente para identificar e resolver as IM durante cada atendimento, visto que muitas delas apresentam: potencial para causar danos permanentes, deterioração clínica do paciente, aumento das hospitalizações e tempo de internação.

É importante ressaltar que além da educação e conscientização de profissionais que atuam em hospitais mostrarem-se importantes na redução de interações medicamentosas, a utilização de programas para a detecção de IM também revelou-se muito eficiente, levando em conta o conhecimento da importância fatores de risco relacionados aos pacientes

Diminuir o número de combinações de drogas potencialmente prejudiciais e, portanto, contribuir para um aumento na segurança do paciente é o grande desafio a ser enfrentado principalmente pelos médicos, uma vez que este é o responsável direto. Portanto, a estreita colaboração entre médicos e farmacêuticos clínicos pode ajudar a identificação do perfil das prescrições possibilitando a troca dos medicamentos que em associação trariam prejuízo ao paciente.

## REFERÊNCIAS

- Gaddis GM, Holt TR, Woods M. Drug interactions in at-risk emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2002;9(11):1162-7.
- Sehn R, Camargo AL, Heinick I, Ferreira MB. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma* [Internet]. 2003 [citado 2012 Jul 21];15(9-10):77-81. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/86/infarma007.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006 [Internet]. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos. Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. (Série B. Textos Básicos de Saúde). [citado 2021 Dez 21]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario\\_terapeutico\\_nacional\\_2008.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf)
- Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(6):515-20.
- Martin Biancho J, Zuckermann J, Dos Santos L, Silva MM. Profile of drug interactions in hospitalized children. *Pharmacy Pract*. 2007;5(4):157-61.
- Mirosevic Skvrce N, Macolic Sarinic V, Mucalo I, Krnic D, Bozina N, Tomic S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J*. 2011;52(5):604-14.
- Yunes LP, Coelho TA, Almeida SM de. Principais interações medicamentosas em pacientes da UTI-Adulto de um hospital privado de Minas Gerais. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude Saude São Paulo* [Internet]. 2011 [citado 2012 Jan 21];2(3):23-6. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/RBFHSSV2N3%20artigo04.pdf>
- Bahia. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. Hospital Geral Clériston Andrade: histórico [Internet]. Salvador; Secretaria da Saúde. [citado 2013 Ago 26]. Disponível em: [http://www.saude.ba.gov.br/hgca/index.php?option=com\\_content&view=article&id=308&Itemid=188](http://www.saude.ba.gov.br/hgca/index.php?option=com_content&view=article&id=308&Itemid=188)
- Brasil. Lei no. 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências [Internet]. Brasília: DF; Ministério da Saúde; 1999. [citado 2013 Mar 30]. Disponível em: [http://www.sivs.org/images/stories/conteudo/L\\_9782.pdf](http://www.sivs.org/images/stories/conteudo/L_9782.pdf)
- World Health Organization (WHO). The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/ DDD) [Internet]. Genebra: WHO; 2003. [citado 2013 May 10]. Available from: <http://www.who.int/classifications/atcd/dd/en/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem: princípios e diretrizes [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2007. [citado 2012 Jun 21]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_atencao\\_homem.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_atencao_homem.pdf)
- Cardinal LS, Matos VT, Resende GM, Toffoli-Kadri MC. Caracterização das prescrições medicamentosas em unidade de terapia intensiva adulto. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(2):151-6.
- Mazzola PG, Rodrigues AT, Cruz AA da, Marialva M, Granja S, Battaglini SC, et al. Perfil e manejo de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições de UTI. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude São Paulo* [Internet]. 2011 [citado 2012 Jul 21];2(2):15-9. Disponível em: [http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/RBFHSS03\\_artigo\\_03.pdf](http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/RBFHSS03_artigo_03.pdf)
- Carvalho JM, Magarinos-Torres R, Osorio-de-Castro CG. Estudo de utilização de medicamentos em hospitais brasileiros: uma revisão bibliográfica. *Rev Bras Farm*. 2007;88(2):77-82.
- Potocki M, Goette J, Szucs TD, Nadal D. Prospective survey of antibiotic utilization in pediatric hospitalized patients to identify targets for improvement of prescription. *Infection*. 2003;31(6):398-40.
- Castro MS, Pilger D, Ferreira MB, Kopittke L. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário: 1990-1996. *Rev Saude Publica*. 2002;36(5):553-8.
- Lima RE, Cassiani SH. [Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital]. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2009;17(2):222-7. Portuguese.
- Drugdex Sytem. Thomson Micromedex. Healthcare Series 20: interactions. Greenwood Village, CO; 2010.

# Caracterização clínica de pacientes com artrite psoriásica

## *Clinical characterization of patients with psoriatic arthritis*

Danilo Garcia Ruiz<sup>1</sup>, Mário Newton Leitão de Azevedo<sup>2</sup>, Omar Lupi da Rosa Santos<sup>3</sup>

Recebido do Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** A artrite psoriásica é doença de apresentação clínica variável e heterogênea, seja do ponto de vista dermatológico ou reumatológico, podendo haver múltiplas combinações entre seus subtipos. Esse estudo teve por objetivo caracterizar clinicamente uma população portadora de artrite psoriásica para traçar um perfil dos pacientes e contribuir para o entendimento da doença. **MÉTODOS:** Estudo com delineamento transversal com 45 pacientes com diagnóstico de artrite psoriásica em tratamento no serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Os dados demográfico e clínicos-sociais, cutâneos e articulares obtidos foram analisados de modo descritivo. **RESULTADOS:** Pertencem ao sexo masculino 57,8% dos pacientes. A média de idade foi de 52,9 anos. A maior parte tem sobrepeso e dislipidemia. Utilizam metotrexato 64,4% dos pacientes e inibidores do TNF- $\alpha$  31,1%. A psoríase em placas foi observada em 88,9% dos casos. As articulações mais comumente afetadas foram as mãos e os punhos acompanhadas de manifestações extra-articulares em 86,7% dos pacientes. **CONCLUSÃO:** A população estudada foi composta majoritariamente por pacientes do sexo masculino, portadores de fatores de risco cardiovascular, psoríase em placas, poliartrite periférica e com presença marcante de manifestações extra-articulares.

**Descritores:** Artrite psoriásica/diagnóstico; Espondiloartropatias/diagnóstico; Psoríase; Manifestações cutâneas

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Psoriatic arthritis is a disease with variable and heterogeneous clinical presentation at the dermatological or rheumatological point of view. Multiple combinations within their subtypes are possible. This survey had the aim to characterize a group of patients with psoriatic arthritis and describe a pattern of them to contribute to better understanding the disease. **METHODS:** This study had cross-sectional design and had evaluated 45 patients with psoriatic arthritis under treatment at the Rheumatology Department of University Hospital Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Demographic and clinical data obtained were treated descriptively. **RESULTS:** Male patients are 57.8% of the sample. They are 52.9 years-old at average. Most of them are overweight and dyslipidemic. Utilize methotrexate 64.4% of patients and TNF- $\alpha$  inhibitors 31.1%. Plaque type psoriasis was found in 88.9%. Joints most affected are hands and wrists accompanied by 86.7% of extra-articular manifestations. **CONCLUSION:** Sample studied is composed mostly by male gender, with cardiovascular risk factors, plaque type psoriasis, peripheral polyarthritis and with extra-articular manifestations.

**Keywords:** Arthritis, psoriatic/diagnosis; Spondylarthropathies/diagnosis; Psoriasis; Skin manifestations

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Universidade Federal de Tocantins (UFT), Porto Nacional, TO, Brasil.
2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil
3. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Uni-Rio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Data de submissão: 15/6/2012 – Data de aceite: 21/1/2014

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

#### Endereço para correspondência:

Danilo Garcia Ruiz

Rua 02, quadra 07 S/N

CEP: 77500-000 – Porto Nacional, TO, Brasil

Tel.: (63) 3363-9600 – E-mail: danilogruiz@hotmail.com

Este artigo é parte da pesquisa de mestrado de Danilo Garcia Ruiz.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

### INTRODUÇÃO

Embora existam alguns achados comuns que conduzam à ideia de a artrite psoriásica ser uma entidade única, a doença não se manifesta da mesma forma em todos os pacientes<sup>(1)</sup>.

Trata-se de doença heterogênea com real incidência desconhecida, mas com diagnóstico definido em 7 a 40% dos pacientes com psoríase, apesar de manifestações reumáticas como artralgia poder estar presente em até 90%<sup>(2)</sup>. Essa variabilidade de incidência pode ser explicada por vieses de seleção, uso de diferentes critérios de classificação e utilização de delineamentos com menor potencial de refletir a evolução completa da doença<sup>(3)</sup>.

É notório que psoríase e artrite psoriásica são entidades complexas e heterogêneas que podem se apresentar em torno de múltiplas combinações entre seus subtipos e onde há dúvidas, inclusive, se são entidades distintas ou apenas variantes de uma mesma doença<sup>(4)</sup>.



Esse estudo teve por objetivo, portanto, caracterizar clinicamente um grupo de pacientes com artrite psoriásica, uma vez que um adequado conhecimento dessa doença é fundamental do ponto de vista prático e de decisão terapêutica para a Clínica Médica, a Dermatologia ou a Reumatologia.

## MÉTODOS

O estudo teve delineamento transversal e foi conduzido no Serviço de Reumatologia do HUCFF/Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). A partir do banco de dados do serviço citado, foram identificados 65 pacientes com diagnóstico de artrite psoriásica. Desses, foram excluídos 20 pacientes por: dois óbitos, quatro recusas em participar do estudo, cinco por impossibilidade de locomoção ao hospital e nove por ausência de dados atualizados para contato. A amostra final foi composta por conveniência com 45 pacientes.

Para tal, os pacientes foram contatados por meio telefônico e compareceram ao hospital onde foram registradas informações demográficas e sociais, doenças concomitantes, medicações em uso, dados referentes às doenças cutânea, articular e suas manifestações extra-articulares.

Os dados foram coletados sempre pelo mesmo examinador, tabulados em programa Excel e transferidos para o *software Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 15.0 onde foram analisados de forma descritiva. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa (número 085/2010).

## RESULTADOS

Dentre os 45 pacientes estudados, 26 (57,8%) eram do sexo masculino e 24 da raça branca (53,3%). A idade média observada foi de 52,9±14,9 anos (13–80).

As principais comorbidades encontradas foram sobrepeso (51,1%), dislipidemia (48,9%) e hipertensão arterial sistêmica (37,8%). As medicações mais utilizadas são metotrexato (64,4%), anti-hipertensivos (37,8%) e imunobiológicos inibidores do TNF- $\alpha$  (31,1%) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Comorbidades e medicações em uso de pacientes com artrite psoriásica

Características clínicas		n	%
Sintomas físicos	Descamação	33	73,3
	Prurido	31	68,9
	Ressecamento	29	64,4
Acometimento cutâneo	Cotovelos	27	60
	Unhas	25	55,6
	Couro cabeludo	21	46,7
Acometimento articular	Mãos/punhos	27	88,2
	Pés/tornozelos	28	68,2
	Joelhos	24	53,3
Manifestações extra-articulares	Entesite	34	75,6
	Dactilite	21	46,7

O fenótipo cutâneo mais observado foi a psoríase em placas (88,9%) e as regiões corporais mais afetadas foram os cotovelos (60%), o aparelho ungueal (55,6%) e o couro cabeludo (46,7%). Sintomas físicos como descamação e prurido estiveram presentes em 73,3 e 68,9%, respectivamente.

Em relação ao acometimento articular, mãos e punhos foram os territórios mais atingidos (88,2%), seguidos dos pés e tornozelos (68,2%) e joelhos em 53,3% dos casos (Tabela 2). O número médio de articulações afetadas foi de 11,5 (1-51) com distribuição periférica em 80% dos casos.

**Tabela 2.** Achados clínicos em pacientes com artrite psoriásica

Doenças e medicações		n	%
Comorbidades associadas	Sobrepeso	23	51,1
	Dislipidemia	22	48,9
	Hipertensão arterial sistêmica	17	37,8
Medicações em uso	Metotrexato	29	64,4
	Anti-hipertensivos	17	37,8
	Anti-TNF	14	31,1

Manifestações extra-articulares ocorreram em 86,7%, sendo entesite a mais frequente (75,6%) seguida pela dactilite (46,7%). Foi registrado apenas um caso de uveíte (2,2%).

## DISCUSSÃO

Artrite psoriásica é doença complexa e heterogênea que por vezes se assemelha à artrite reumatoide, por outras à espondilite anquilosante, ou ainda, pode assumir características próprias<sup>(5)</sup>. Ao contrário do observado na artrite reumatoide onde existe uma predileção pelo sexo feminino, a artrite psoriásica costuma ter distribuição entre os sexos na proporção 1:1<sup>(6,7)</sup>. Na presente pesquisa, no entanto, observou-se prevalência maior no sexo masculino (57,8 *versus* 42,2%).

As principais comorbidades associadas encontradas estão diretamente relacionadas à síndrome metabólica. Portadores de artrite psoriásica possuem qualidade de vida reduzida por doenças cardiovasculares prematuras<sup>(8)</sup>. Além disso, foi comprovado recentemente que pacientes com artrite psoriásica e fatores de risco cardiovascular possuem maiores índices de espessamento intimal que pacientes com artrite sem fatores de risco<sup>(9)</sup>.

A medicação mais utilizada é o metotrexato (64,4%). Não por menos, é considerado o fármaco de primeira escolha para os casos não responsivos aos anti-inflamatórios não hormonais, lembrando que esses últimos não são capazes de alterar a evolução da doença<sup>(10)</sup>. Cumpre destacar o relativamente alto número de pacientes em uso de imunobiológicos inibidores do TNF- $\alpha$  (31,1%). Tal fato pode ser interpretado por se tratar de uma amostra de pacientes em tratamento em Hospital Universitário de referência no nível terciário de atenção à saúde.

Assim como na maioria dos estudos, o tipo de psoríase mais documentado foi em placas, cujo fenótipo pode representar até 90% dos casos<sup>(11)</sup>, conforme observado na presente casuística (88,9%). Os locais mais afetados foram os cotovelos, o aparelho

ungueal e o couro cabeludo. Os cotovelos são áreas de dobras cutâneas caracteristicamente associadas à psoríase.

Por outro lado, unhas e couro cabeludo são locais associados a uma alta probabilidade de desenvolvimento de artrite em pacientes com psoríase<sup>(7)</sup>. Além disso, unha psoriásica é mais frequentemente vista em pacientes com doença cutânea-articular do que em pacientes somente com doença da pele<sup>(11)</sup>.

Um estudo alemão que acompanhou 1.511 pacientes com psoríase em placas constatou que aqueles que desenvolveram artrite tinham um número médio de cinco articulações afetadas. As mais acometidas eram as articulações das mãos e joelhos<sup>(12)</sup>. Comparando com o presente estudo, constata-se que também foi encontrada mais doença poliarticular afetando mãos/punhos, pés/tornozelos e joelhos.

No entanto, o número observado de articulações acometidas foi maior com média de 11,5 variando de 1 a 51.

A ocorrência de manifestações extra-articulares faz parte do amplo espectro clínico da artrite psoriásica e ao menos uma manifestação foi observada em 86,7% dos pacientes.

A mais característica é a entesite, uma lesão inflamatória nas inserções ósseas que ocorre em 20 a 40% dos pacientes com artrite psoriásica<sup>(6)</sup>. Neste estudo, no entanto, constatou-se uma alta ocorrência desse achado: 75,6%. Dactilite, ou “dedo em sal-sicha”, é a representação clínica de um edema completo de um quirodáctilo e/ou pododáctilo e está associada a altas taxas de erosão articular no local afetado<sup>(3)</sup>. De acordo com a literatura tradicional, trata-se de um achado que pode ocorrer em 30% a 40% dos pacientes com artrite psoriásica ao longo do curso de sua doença<sup>(6)</sup>. Tal manifestação ocorreu em 46,7% dos pacientes no presente estudo.

## CONCLUSÃO

A doença cutânea predominante é a psoríase em placas nos cotovelos, couro cabeludo e unhas. A doença articular é predominantemente periférica, politerritorial e com forte presença de manifestações extra-articulares.

## REFERÊNCIAS

1. Marsal S, Armadans-Gil L, Martínez M, Gallardo D, Ribera A, Lienc E. Clinical radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 1999;38(4):332-7.
2. Gisondi P, Girolomoni G, Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalized for psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2005;15(4):279-83.
3. Gisondi P, Tinazzi I, Del Giglio M, Girolomoni G. The diagnostic and therapeutic challenge of early psoriatic arthritis. *Dermatology*. 2010;221 Suppl 1:6-14.
4. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol*. 2006;33(2):210-2. Comment in: *J Rheumatol*. 2006;33(2):307-10.
5. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii3-8.
6. Bruce IN. Psoriatic arthritis: clinical features. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p.1165-75.
7. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233-9. Comment in: *Evid Based Med*. 2009;14(6):185.
8. Husni ME, Mease PJ. Managing comorbid disease in patients with psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(4):281-7.
9. Mathieu S, Motreff P, Soubrier M. Spondyloarthropathies: an independent cardiovascular risk factor? *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):542-5.
10. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SC, Carvalho MA, et al. Consenso brasileiro de espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica. diagnóstico e tratamento – primeira revisão. *Rev Bras Reumatol* 2007;47(4):233-42.
11. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
12. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1040-7.

# Clinical characterization of patients with psoriatic arthritis

## Caracterização clínica de pacientes com artrite psoriásica

Danilo Garcia Ruiz<sup>1</sup>, Mário Newton Leitão de Azevedo<sup>2</sup>, Omar Lupi da Rosa Santos<sup>3</sup>

Recebido do Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Psoriatic arthritis is a disease with variable and heterogeneous clinical presentation at the dermatological or rheumatological point of view. Multiple combinations within their subtypes are possible. This survey had the aim to characterize a group of patients with psoriatic arthritis and describe a pattern of them to contribute to better understanding the disease. **METHODS:** This study had cross-sectional design and had evaluated 45 patients with psoriatic arthritis under treatment at the Rheumatology Department of University Hospital Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Demographic and clinical data obtained were treated descriptively. **RESULTS:** Male patients are 57.8% of the sample. They are 52.9 years-old at average. Most of them are overweight and dyslipidemic. Utilize methotrexate 64.4% of patients and TNF- $\alpha$  inhibitors 31.1%. Plaque type psoriasis was found in 88.9%. Joints most affected are hands and wrists accompanied by 86.7% of extra-articular manifestations. **CONCLUSION:** Sample studied is composed mostly by male gender, with cardiovascular risk factors, plaque type psoriasis, peripheral polyarthritis and with extra-articular manifestations.

**Keywords:** Arthritis, psoriatic/diagnosis; Spondylarthropathies/diagnosis; Psoriasis; Skin manifestations

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** A artrite psoriásica é doença de apresentação clínica variável e heterogênea, seja do ponto de vista dermatológico ou reumatológico, podendo haver múltiplas combinações entre seus subtipos. Esse estudo teve por objetivo caracterizar clinicamente uma população portadora de artrite psoriásica para traçar um perfil dos pacientes e contribuir para o entendimento da doença. **MÉTODOS:** Estudo com delineamento transversal com 45 pacientes com diagnóstico de artrite psoriásica em tratamento no serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Os dados demográfico e clínicos-sociais, cutâneos e articulares obtidos foram analisados de modo descritivo. **RESULTADOS:** Pertencem ao sexo masculino 57,8% dos pacientes. A média de idade foi de 52,9 anos. A maior parte tem sobrepeso e dislipidemia. Utilizam metotrexato 64,4% dos pacientes e inibidores do TNF- $\alpha$  31,1%. A psoríase em placas foi observada em 88,9% dos casos. As articulações mais comumente afetadas foram as mãos e os punhos acompanhadas de manifestações extra-articulares em 86,7% dos pacientes. **CONCLUSÃO:** A população estudada foi composta majoritariamente por pacientes do sexo masculino, portadores de fatores de risco cardiovascular, psoríase em placas, poliartrite periférica e com presença marcante de manifestações extra-articulares.

**Descritores:** Artrite psoriásica/diagnóstico; Espondiloartropatias/diagnóstico; Psoríase; Manifestações cutâneas

### INTRODUCTION

Although some clinical findings lead psoriatic arthritis toward one single disease, it is not the same for all patients<sup>(1)</sup>. It's an heterogeneous disease with unknown exact incidence, but defined diagnosis is observed in 7 to 40% of psoriatic patients. Rheumatic manifestations such as arthralgia may be present in 90%<sup>(2)</sup>. This variability of incidence may be explained by selection biases, use of different classification criteria and use of designs with less potential to reflect the global evolution of the disease<sup>(3)</sup>. Psoriasis and psoriatic arthritis are complex and heterogeneous entities that may present multiple combinations among their subtypes. It is not clear, indeed, if they are distinct or just variants of the same disease<sup>(4)</sup>.

This study had the aim to clinically characterize a group of psoriatic arthritis patients. This is fundamental for therapeutic decisions to Internal Medicine, Dermatology and Rheumatology.

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Universidade Federal de Tocantins (UFT), Porto Nacional, TO, Brasil.

2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

3. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Uni-Rio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Data de submissão: 15/6/2012 – Data de aceite: 21/1/2014

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

#### Endereço para correspondência:

Danilo Garcia Ruiz

Rua 02, quadra 07 S/N

CEP: 77500-000 – Porto Nacional, TO, Brasil

Tel.: (63) 3363-9600 – E-mail: danilogruiz@hotmail.com

Este artigo é parte da pesquisa de mestrado de Danilo Garcia Ruiz.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## METHODS

This study had transversal design and was conducted at Rheumatology Department of Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Were identified 65 psoriatic patients from database of the department. Twenty patients were excluded by: two deaths, four refusing to participate, five showed inabilities to go to the hospital and nine outdated contacts. Final sample was convenient composed by 45 patients.

Patients were contacted by phone and went to the hospital. Were recorded social and demographic information, comorbidities, use of medications, skin and articular disease and extraarticular manifestations data. Data were collected always by the same examiner, tabled at Excel and transferred to software SPSS version 15.0 and had descriptive analysis. Study was approved by ethical research committee (registration number 085/2010).

## RESULTS

Among 45 patients, 26 (57.8%) are male gender and 24 caucasian (53.3%). Average of age were  $52.9 \pm 14.9$  years-old (13-80). Main comorbidities found were overweight (51.1%), dyslipidemia (48.9%) and high blood pressure (37.8%). Medications most used are methotrexate (64.4%), antihypertensives (37.8%) and TNF- $\alpha$  inhibitors (31.1%) (Table 1).

**Table 1.** Comorbidities and medications of psoriatic arthritis patients

Clinical findings		n	%
Physical symptoms	Scaling	33	73.3
	Itching	31	68.9
	Dryness	29	64.4
Skin disease	Elbows	27	60
	Nails	25	55.6
	Scalp	21	46.7
Joint disease	Hands/wrists	27	88.2
	Feet/ankle	28	68.2
	Knees	24	53.3
Extra-articular manifestations	Enthesitis	34	75.6
	Dactylitis	21	46.7

Plaque type psoriasis was the most frequent cutaneous presentation (88.9%). Body regions most affected were elbows (60%), nail (55.6%) and scalp (46.7%). Physical symptoms such as scaling and itching occurred in 73.3 and 68.9% respectively. Hands and wrists were the most affected articular territories (88.2%). Feet were affected in 68.2% and knees 53.3% of cases (Table 2). The average number of affected joints was 11.5 (1-51) with peripheral distribution in 80% of cases.

Extraarticular manifestations occurred in 86.7%. Enthesitis was the most frequent (75.6%) and dactylitis was the second (46.7%). It was observed just one case of uveitis (2.2%).

**Table 2.** Clinical findings in psoriatic arthritis patients

Diseases and medications		n	%
Associated comorbidities	Overweight	23	51.1
	Dyslipidemia	22	48.9
	High blood pressure	17	37.8
Medications	Methotrexate	29	64.4
	Anti-hypertensive	17	37.8
	Anti-TNF	14	31.1

## DISCUSSION

Psoriatic arthritis is a complex and heterogeneous disease that might be similar to rheumatoid (rheumatoid) arthritis, or ankylosing spondylitis or have singular characteristics<sup>(5)</sup>. Rheumatoid arthritis has predilection to the female gender, but psoriatic arthritis has similar sex distribution (proportion 1:1)<sup>(6,7)</sup>. However, this study found a higher prevalence in males (57.8 versus 42.2%).

Main comorbidities found are directly related to the metabolic syndrome. Psoriatic arthritis patients have reduced quality of life due to premature cardiovascular disease<sup>(8)</sup>. Furthermore, it was recently shown that patients with psoriatic arthritis and cardiovascular risk factors have higher rates of intimal thickening than arthritis patients without risk factors<sup>(9)</sup>.

The most commonly drug used is methotrexate (64.4%). Not least, is considered the drug of choice for unresponsive cases to anti-inflammatory drugs, remembering that those medications are not able to change the course of the disease<sup>(10)</sup>. It is worth noting the relatively high number of patients using TNF- $\alpha$  inhibitors (31.1%). This fact can be interpreted by the case of a sample of patients treated at a high complexity university hospital.

As in most studies, the most documented type of psoriasis was plaque, whose phenotype can represent 90% of cases<sup>(11)</sup>, as observed in the present study (88.9%). The most affected body regions were the elbows, the nail and scalp. Elbows are areas of skin folds characteristically associated to psoriasis. On the other hand, nails and scalp are associated with a high probability of developing arthritis in psoriatic patients<sup>(7)</sup>. Furthermore, psoriatic nail is more often seen in patients with cutaneous-articular disease than in patients with only skin disease<sup>(11)</sup>.

A German study that followed 1,511 patients with plaque type psoriasis found that those who developed arthritis had an average of five affected joints. The most affected were the joints of the hands and knees<sup>(12)</sup>. Compared to the present study, it appears that polyarticular disease was also found affecting hands/wrists, feet/ankles and knees. However, the observed number of affected joints was higher with an average of 11.5 ranging 1-51.

The occurrence of extra-articular manifestations is part of the broad clinical spectrum of psoriatic arthritis and at least one expression was observed in 86.7% of patients. The most characteristic is enthesitis, an inflammatory lesion in bone inserts that occurs in 20 to 40% of psoriatic arthritis patients<sup>(6)</sup>. In this study, however, there was a high occurrence of this finding: 75.6%. Dactylitis or "sausage finger" is the representation of



a complete clinical swelling of a hand finger and/or toe and is associated with high rates of erosion in the affected joint site<sup>(3)</sup>. According to the traditional literature, it is a finding that may occur in 30 to 40% of psoriatic arthritis patients over the course of the disease<sup>(6)</sup>. This event occurred in 46.7% of patients in the present study.

## CONCLUSION

Predominant skin disease is plaque type psoriasis on the elbows, scalp and nails. The joint disease is predominantly peripheral, polyterritorial and with strong presence of extra-articular manifestations.

## REFERÊNCIAS

1. Marsal S, Armadans-Gil L, Martínez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 1999;38(4):332-7.
2. Gisondi P, Girolomoni G, Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalized for psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2005;15(4):279-83.
3. Gisondi P, Tinazzi I, Del Giglio M, Girolomoni G. The diagnostic and therapeutic challenge of early psoriatic arthritis. *Dermatology*. 2010;221 Suppl 1:6-14.
4. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol*. 2006;33(2):210-2. Comment in: *J Rheumatol*. 2006;33(2):307-10.
5. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii3-8.
6. Bruce IN. Psoriatic arthritis: clinical features, In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p.1165-75.
7. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233-9. Comment in: *Evid Based Med*. 2009;14(6):185.
8. Husni ME, Mease PJ. Managing comorbid disease in patients with psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(4):281-7.
9. Mathieu S, Motreff P, Soubrier M. Spondyloarthropathies: an independent cardiovascular risk factor? *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):542-5.
10. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SC, Carvalho MA, et al. Consenso brasileiro de espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica. diagnóstico e tratamento – primeira revisão. *Rev Bras Reumatol* 2007;47(4):233-42.
11. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
12. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1040-7.

# Mercado de trabalho médico no estado de São Paulo: análise das ofertas de empregos contidas no site “Banco de Empregos Médicos”

*Medical job market in the state of São Paulo: investigation of job proposals in the site “Banco de Empregos Médicos”*

Alessandra Lamas Granero Lucchetti<sup>1</sup>, Giancarlo Lucchetti<sup>2</sup>

Recebido da Universidade Federal de Juiz de Fora.

## RESUMO

**OBJETIVO:** A dicotomia entre facilidade de obtenção de emprego/remuneração e más condições de trabalho/extensas jornadas pode influenciar no trabalho médico. Objetiva-se com o presente estudo avaliar o mercado médico em São Paulo, traçando-se um panorama da realidade atual das ofertas de empregos médicos, assim como as características de cada vaga entre as diferentes especialidades médicas. **MÉTODOS:** Foram avaliadas as propostas de empregos para as especialidades de clínica médica, medicina de família, medicina do trabalho, ginecologia/obstetrícia, cirurgia geral e pediatria vinculadas no Banco de Empregos Médicos no período de 5 de setembro a 5 de dezembro de 2011. Por meio de regressão logística, as especialidades foram comparadas quanto ao número de ofertas e vagas, tipo de vínculo empregatício, tipo de serviço, local de atuação, base salarial e benefícios. **RESULTADOS:** A clínica médica possui maior número de ofertas de emprego e menor número de especialistas por vaga. Em contrapartida, possui menores benefícios que a medicina de família, a medicina do trabalho, a pediatria e a ginecologia/obstetrícia, além de um menor vínculo empregatício (Consolidação das Leis de Trabalho (CLT) ou concurso) quando comparada com a medicina de família e a medicina do trabalho. **CONCLUSÃO:** O mercado médico no estado de São Paulo é muito heterogêneo e as ofertas e vagas de emprego dependem do tipo de especialidade oferecida. A relação médico-empregador pode oferecer subsídios para a compreensão do impacto das condições do trabalho na saúde do médico.

**Descritores:** Escolha da profissão; Mercado de trabalho; Medicina; Emprego; Especialização; Brasil

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The dichotomy between job acquisition/remuneration and bad working conditions/long working hours could have an influence on the medical job. The present study aims to evaluate the medical job market in the state of São Paulo, Brazil and highlight the reality of job places, as well as, job characteristics between different medical specialties. **METHODS:** We analyzed all job proposals displayed in “Banco de Empregos Médicos” between September 5<sup>th</sup> and December 5<sup>th</sup>, 2011 for the following medical specialties: internal medicine, family medicine, occupational medicine, gynecology/obstetrics, surgery and pediatrics. Using a logistic regression, all specialties were compared by the number of proposals/places, employment relationship, setting, salary and additional benefits. **RESULTS:** Internal medicine had the highest number of job proposals and lowest medicine specialists/job place rate. Nevertheless, this specialty offered less job benefits than family medicine, occupational medicine, pediatrics and gynecology/obstetrics. In addition, internal medicine had less registered workers (CLT (in Portuguese *Consolidação das Leis do Trabalho*) regime or government employment) than family medicine and occupational medicine. **CONCLUSION:** The medical job market in the state of São Paulo is very heterogeneous, and the job proposals and working places depend on the type of specialty chosen. The relation between employers and medical employees could offer additional information to understand the impact of job conditions in physicians’ health.

**Keywords:** Career choice; Job market; Medicine; Employment; Specialization; Brazil

## INTRODUÇÃO

De acordo com um levantamento realizado em 2012 pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) e pelo Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP), existem 371.788 médicos com registro ativo no Brasil, sendo que 95,1% possuem um único registro no CFM<sup>(1)</sup>. Destes; 28,6% estão concentrados no estado de São Paulo (106.418 médicos em atividade)<sup>(2)</sup>, totalizando 2,38 médicos para cada 1000 habitantes<sup>(1)</sup>. Quando considerada apenas a cidade de São Paulo, a proporção é de 4,35 médicos para cada 1000 habitantes<sup>(3)</sup>.

1. Fundação Getúlio Vargas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Data submissão: 14/10/2013 – Data do aceite: 24/10/2013

Conflito de interesses: não há.

### Endereço para correspondência:

Giancarlo Lucchetti

Rua Dona Elisa 150, apto 153B

CEP: 01155-030 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: g.lucchetti@yahoo.com.br

Segundo dados de 2012, os médicos atuantes no estado de São Paulo são em sua maioria homens (58,9%), acima de 40 anos (58,1%), possuindo uma ou mais especialidades (55,9%) e atuando na Grande São Paulo (53,2%). Porém, nas últimas décadas, têm havido uma profunda transformação nesse perfil, por meio de uma 'feminização' e 'juvenização' dos médicos paulistas<sup>(3)</sup>.

Nesse contexto, o mercado médico paulista e brasileiro encontra-se em ascensão. Essa assertiva é corroborada por um aumento de 33% no número de profissionais médicos nos últimos 10 anos<sup>(4)</sup>, por um aumento na entrada de novos profissionais nos conselhos de medicina (17334 médicos em 2011 e 16064 em 2010)<sup>(5)</sup>, pela crescente abertura de novos cursos de medicina pelo país (aproximadamente 180 ao todo segundo dados de 2011)<sup>(6,7)</sup> e pelo crescimento na oferta de empregos para médicos (71,3% no período compreendido entre 1992 e 2005)<sup>(8)</sup>.

Em entrevista recente, o secretário de saúde complementar da Federação Nacional de Saúde afirmou que "não existe médico sem emprego no Brasil"<sup>(9)</sup>. De acordo com essa mesma reportagem, "um dos fatores que impulsiona a contratação de atuantes nesta categoria é porque a sociedade cada vez mais está reivindicando melhorias na saúde, fazendo com que as entidades responsáveis promovam iniciativas que favoreçam o acesso a saúde no País".

De fato, em um dos estudos mais detalhados sobre mercado de trabalho médico brasileiro realizado em 2004<sup>(10)</sup>, o CFM destacou que 1,7% dos médicos não exercem sua profissão no Brasil (apenas 0,8% estavam desempregados).

De acordo com um levantamento realizado pela Fundação Getúlio Vargas (FGV) e citado pelo CREMESP<sup>(11)</sup>, o ganho médio do médico com mestrado ou doutorado foi estimado em R\$ 8966,07 e somente com graduação em R\$ 6705,82.

Apesar da oferta permanente de empregos e da alta remuneração, os médicos possuem desafios importantes quanto à construção de um plano de carreira<sup>(12)</sup>, como por exemplo, jornadas de trabalho muito extensas (52 horas em contraste com as 44 horas preconizada pelo Ministério do trabalho)<sup>(11)</sup> diversos vínculos empregatícios<sup>(13)</sup> e uma dificuldade na admissão aos empregos fixos com carteira registrada que, isoladamente, gerariam toda a renda ao médico.

Essa dicotomia entre facilidade de emprego/remuneração e más condições de trabalho/extensas jornadas levam o profissional médico a ter uma alta prevalência de problemas psiquiátricos<sup>(14)</sup>, estresse elevado<sup>(15)</sup> e maiores taxas de suicídio<sup>(16)</sup>.

Diante desse contexto, uma análise mais detalhada do mercado do trabalho médico em São Paulo pode ajudar a compreender um pouco mais da delicada e dinâmica relação entre empregadores da área de saúde, médicos e ofertas disponíveis de empregos.

Objetiva-se com o presente estudo avaliar o mercado médico em São Paulo no período de 5 de setembro a 5 de dezembro de 2011, traçando-se um panorama da realidade atual das ofertas de empregos médicos, assim como benefícios, número de vagas, salário e tipos de vínculos empregatícios entre as diferentes especialidades médicas.

## MÉTODOS

Tipo de estudo e período:

Foi realizado um trabalho de cunho transversal, descritivo e analítico por meio da avaliação do mercado de trabalho no estado de São Paulo no período de 5 de Setembro a 5 de Dezembro de 2011.

Local de análise dos dados:

Para realizar essa análise, foram avaliadas as propostas de empregos vinculadas no Banco de Empregos Médicos (BEM) do Sindicato dos Médicos do Estado de São Paulo (SIMESP)<sup>(17)</sup>.

O BEM é o maior site de divulgação de oportunidades de empregos e currículos direcionados a área médica no Brasil e foi inicialmente implantado em 2003. A aprovação e a divulgação das propostas de trabalho pelo Banco de Empregos Médicos são realizadas de maneira criteriosa e ética, ou seja, somente são liberadas após confirmação de dados no sistema.

O serviço oferecido é totalmente gratuito, tanto para o profissional médico quanto para as instituições que divulgam suas vagas. Sendo assim, nenhuma empresa de Recursos humanos está credenciada por qualquer instituição de saúde a cobrar taxas para seleção ou efetivação de candidatos e, de acordo com o SIMESP, não são aceitas quaisquer tipo de parcerias com *headhunters*.

Basicamente, o site consiste em uma área de buscas de empregos por especialidades médicas possuindo dados da instituição e dados da vaga (faixa salarial, número de vagas, título da vaga, vínculo empregatício, cidade, contato e um breve descritivo). De certa forma, o BEM é um instrumento inclusivo e acaba sendo uma boa representação do mercado de trabalho para os profissionais médicos de São Paulo.

## Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas todas as ofertas de emprego presentes no site do BEM no dia 05 de dezembro de 2011, desde que tivessem instituições de contato, descrição da atividade (mesmo que de forma breve) e datassem de até três meses antes. Foram excluídas aquelas ofertas que não preenchessem os critérios de inclusão e que não estivesse vinculada na seção correta (por exemplo, ofertas de pediatria na seção de clínica médica).

## Procedimentos

A coleta de dados foi realizada mediante acesso ao Banco de Empregos Médicos. Optou-se por ver todas as vagas que estavam ofertadas no banco de empregos no dia 05 de dezembro de 2011. Como o BEM inclui ofertas de empregos de meses anteriores, foram selecionadas ofertas de até três meses atrás.

Foram avaliados: o número de ofertas e vagas por oferta, tipo de vínculo empregatício (CLT – Consolidação das Leis do Trabalho, concurso público, prestação de serviços e outros), tipo de serviço (ambulatório, pronto socorro, pronto atendimento e hospitalar), local (São Paulo, Grande São Paulo, litoral/interior e fora de São Paulo), base salarial, salário por hora, benefícios e se a empresa era devedora ou não (denunciado pelo médico no site do BEM e averiguado pelo SIMESP).

## Especialidades avaliadas

As especialidades escolhidas para análise foram: clínica médica, medicina de família, medicina do trabalho, ginecologia/obstetrícia, cirurgia geral e pediatria.

## Análise estatística

Todas as ofertas foram tabuladas e analisadas mediante o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 17.0. Para a análise estatística, utilizou-se primeiramente uma análise descritiva mediante porcentagens, médias e desvios-padrão. Para a análise analítica, no intuito de comparação entre as especialidades, utilizou-se os seguintes códigos para as variáveis independentes: 1 (cirurgia geral), 2 (ginecologia/obstetrícia), 3 (medicina de família), 4 (medicina do trabalho), 5 (pediatria) e 6 (clínica médica).

Quanto as variáveis dependentes, optou-se pela dicotomização das variáveis da seguinte forma:

- (a) número de vagas: 1 = 3 ou mais; 0 = 1 ou 2 vagas
- (b) unidade de atendimento: 1 = pronto-socorro ou pronto-atendimento; 0 = outros
- (c) Vínculo empregatício: 1 = CLT ou concurso; 0 = outros vínculos
- (d) Local de atuação: 1 = cidade de São Paulo; 0 = outras localidades
- (e) Benefícios: 1 = sim; 0 = não

Foram conduzidos modelos de regressão logística entre as diferentes especialidades (variáveis independentes) e as variáveis dependentes (número de vagas, unidade de atendimento, vínculo empregatício, local de atuação e benefícios) para aferir a razão de chances de determinada especialidade possuir mais ou menos requisitos nas ofertas de emprego. Os achados de cada especialidade foram comparados com a especialidade de clínica médica (que foi a referência utilizada por ter o maior número de ofertas no BEM).

Para aferir a qualidade do modelo, utilizou-se o teste do qui-quadrado de Omnibus, sendo  $p < 0,05$  como indicador de maior qualidade do modelo. Da mesma forma, acessou-se o Nagelkerke  $R^2$  que indica a proporção de variação da variável dependente explicada pelo modelo utilizado. Adotou-se um  $p < 0,05$  como significativo e um intervalo de confiança de 95%.

## RESULTADOS

No total foram obtidas 571 ofertas de empregos, sendo 308 ofertas para as especialidades de clínica médica, 27 para medicina de família, 59 para medicina do trabalho, 56 para ginecologia e obstetrícia, 22 para cirurgia geral e 99 para pediatria (Tabela 1). Isso perfazia 52,7% de todas as vagas oferecidas no BEM naquele momento.

Se compararmos com o número de especialistas em cada especialidade para o estado de São Paulo (obtido pelo relatório do CREMESP<sup>(7)</sup>), notaremos que a cirurgia geral (142 especialistas/vaga) é aquela que possuía maior número de especialistas por vaga, seguido de ginecologia/obstetrícia (116,1 especialistas/vaga) e pediatria (81,2 especialistas/vaga) (Tabela 1).

A tabela 2 traz os dados referentes as especialidades selecionadas quanto ao vínculo empregatício, serviço, local, base salarial, salário por hora, benefícios e se a empresa era devedora ou não.

Quanto aos resultados obtidos temos:

- Cirurgia geral: 42,9% das ofertas consistiam em atendimentos ambulatoriais; 38,1% ofereciam uma vaga por oferta; 66,7% não possuíam vínculos empregatícios ou benefícios; 66,7% traziam vagas para trabalhar na cidade de São Paulo e 61,9% não incluíam a divulgação da base salarial.
- Medicina de família: 92,3% das ofertas era para trabalho no Programa de Saúde da Família; 73,1% ofereciam três ou mais vagas por oferta; 84,6% com vínculos empregatícios e benefícios; 76,9% traziam vagas para trabalhar na cidade de São Paulo e 46,2% traziam um salário maior de R\$5000,00 por anúncio.
- Clínica médica: 51,1% das ofertas consistiam no atendimento em pronto-atendimentos, ambulatorios e pronto-socorros; 44,4% ofereciam 3 ou mais vagas; 82,1% não possuíam vínculos empregatícios ou benefícios (maioria faz contratação de pessoas jurídicas ou físicas); 62,0% traziam vagas para trabalhar na cidade de São Paulo e 69,0% não incluíam a divulgação da base salarial.
- Pediatria: 86,9% das ofertas consistiam em trabalhos ambulatoriais, pronto-atendimentos ou pronto-socorros; 62,6% ofereciam três ou mais vagas; 80,8% não possuíam vínculos empregatícios ou benefícios (maioria faz contratação de pessoas jurídicas ou físicas); 50,5% traziam vagas para trabalhar na cidade de São Paulo e 70,7% não incluíam a divulgação da base salarial. A pediatria foi a especialidade que apresentou maior número de instituições devedoras (7,1%).
- Medicina do trabalho: 72,4% das ofertas era para atuação como médico do trabalho e 27,6% como médico examinador em ambulatório; 62,0% ofereciam apenas uma vaga (geralmente uma vaga por empresa); 50,0% possuíam vínculo empregatícios e benefícios; 55,2% traziam vagas para trabalhar na cidade de São Paulo e grande São Paulo e 36,2% traziam um salário maior de R\$5000,00 por anúncio.
- Ginecologia/Obstetrícia: 65,5% das ofertas consistia em atendimentos ambulatoriais; 43,6% ofereciam uma vaga por oferta; 80,0% não possuíam vínculos empregatícios ou benefícios (maioria faz contratação de pessoas jurídicas ou físicas); 61,8% traziam vagas para trabalhar na cidade de São Paulo e 76,4% não incluíam a divulgação da base salarial.

Quanto aos resultados dos modelos de regressão utilizados (Tabela 3), tivemos os seguintes achados:

- Número de vagas: a especialidade de medicina de família possuía mais vagas/oferta que a clínica médica (OR 3,32 IC95%:1,35-8,13) e a medicina do trabalho possuía menos vagas/oferta que a clínica médica (OR 0,28 IC95%:0,14-0,57). Nas demais especialidades não foram encontradas diferenças frente a clínica médica.
- Unidade de atendimento: não foram constatadas diferenças nos tipos de atendimento entre cirurgia geral, ginecologia/obstetrícia e clínica médica. As ofertas da pediatria envolviam mais o atendimento em pronto-socorros ou pronto-atendimentos que as demais. As especialidades de medicina



**Tabela 1.** Ofertas e vagas de emprego disponíveis no Banco de Empregos Médicos de São Paulo

Especialidade	Ofertas	Vagas	Vagas/ofertas	% das ofertas disponíveis no BEM (total=1080)*	Especialistas/vaga
Clínica médica	308	944	3,06	28,5	8,93**
Ginecologia e obstetrícia	56	142	2,54	5,2	116,1
Pediatria	99	281	2,83	9,1	81,2
Medicina de família	27	121	4,48	2,5	15**
Medicina do trabalho	59	109	1,85	5,4	29,2**
Cirurgia	22	55	2,50	2,0	142

\*Não totaliza 100% pois outras especialidades (por exemplo, cardiologia, dermatologia, psiquiatria, cirurgia cardiovascular, etc....) perfazem o restante. \*\*c Considerando especialistas na especialidade credenciados pelo CREMESP<sup>(2)</sup>. Entretanto, a maioria das ofertas não solicita especialização nessas especialidades.

**Tabela 2.** Perfil das ofertas vinculadas no Banco de Empregos Médicos de São Paulo para as diferentes especialidades

	Cirurgia geral	Medicina de família	Clínica médica	Pediatria	Medicina do trabalho	Ginecologia/obstetrícia
Número de vagas n(%)						
1	8 (38,1)	5 (19,2)	98 (31,3)	39 (39,3)	36 (62,0)	24 (43,6)
2	8 (38,1)	2 (7,7)	76 (24,3)	23 (23,1)	11 (19,0)	14 (25,5)
3 ou mais	5 (23,8)	19 (73,1)	139 (44,4)	62 (62,6)	11 (19,0)	17 (30,9)
Serviço n(%)						
Ambulatório	9 (42,9)	0 (0,0)	52 (16,6)	37 (37,4)	16 (27,6)	36 (65,5)
Pronto socorro	5 (23,8)	0 (0,0)	39 (12,5)	18 (18,2)	0 (0,0)	11 (20,0)
Pronto atendimento	3 (14,3)	0 (0,0)	69(22,0)	31 (31,3)	0 (0,0)	1 (1,8)
Hospitalar	2 (9,5)	1 (3,8)	17 (5,4)	4 (4,0)	0 (0,0)	3 (5,5)
Programa de saúde da família	0 (0,0)	24 (92,3)	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)
Administrativo	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atendimento pré-hospitalar	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Não disponível	2 (9,5)	0 (0,0)	7 (2,2)	9 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Medicina do trabalho	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	42 (72,4)	0 (0,0)
Outros	0 (0,0)	0 (0,0)	113 (36,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,4)
Vínculo n(%)						
CLT	5 (23,8)	22 (84,6)	52 (16,6)	16 (16,2)	29 (50,0)	10 (18,2)
Concurso	2 (9,5)	0 (0,0)	4 (1,3)	3 (3,0)	0 (0,0)	1 (1,8)
PJ	9 (42,9)	1 (3,8%)	132 (42,2)	36 (36,4)	12 (20,7)	26 (47,3)
Outros	5 (23,8)	3 (11,5)	125 (39,9)	44 (44,4)	17 (29,3)	18 (32,7)
Local n(%)						
SP	14 (66,7)	20 (76,9)	194 (62,0)	50 (50,5)	32 (55,2)	34 (61,8)
Grande SP	3 (14,2%)	6(23,2)	49 (15,6)	32 (32,3)	12 (20,6)	10 (18,1)
Litoral Interior	4 (19,1%)	0 (0,0)	70 (22,4)	17 (17,2)	7 (12,1)	10 (18,2)
Fora de SP	0 (0,0%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (12,1)	1 (2,0)
Base salarial n(%)						
A combinar	13 (61,9)	14 (53,8)	216 (69,0)	70 (70,7)	20 (34,5)	42 (76,4)
Até R\$2000,00	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (6,1)	6 (6,0)	3 (5,2)	1 (1,8)
R\$2001,00 a R\$4000,00	3 (14,3)	0 (0,0)	22 (7,1)	11 (11,1)	3 (5,1)	5 (9,1)
R\$4001,00 a R\$5000,00	1 (4,8)	0 (0,0)	15 (4,7)	1 (1,0)	11 (19,0)	4 (7,3)
R\$5001,00 ou mais	4 (19,0)	12 (46,2)	41 (13,1)	11 (11,2)	21(36,2)	3 (5,4)
Salário por hora R\$ média (DP)	64,2 (7,5)	60,2 (6,66)	Não disponível	70,53 (16,3)	Não disponível	63,22 (7,7)
Benefícios n(%)						
Sim	1 (4,8)	11(42,3)	5 (1,6)	9 (9,9)	11 (18,9)	4 (7,2)
Não	20 (95,2)	15 (57,7)	308 (98,4)	90 (90,1,)	47 (81,1)	51 (92,8)
Devedor n(%)						
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,6)	7 (7,1)	0 (0,0)	2 (3,6)
Não	21 (100,0)	26 (100,0)	308 (98,4)	92 (92,9)	100 (100,0)	53 (96,4)

CLT: Consolidação das Leis do Trabalho; PJ: pessoa jurídica; DP: desvio padrão.

**Tabela 3.** Modelos de regressão

Especialidade	Número de vagas <sup>1</sup>	Unidade de atendimento <sup>2</sup>	Vínculo empregatício <sup>3</sup>	Local <sup>4</sup>	Benefícios <sup>5</sup>
Clínica médica					
Cirurgia geral	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ginecologia/obstetrícia	0,38 (0,13-1,07)	1,16 (0,46-2,09)	2,24 (0,86-5,80)	1,24 (0,49-3,18)	3,02 (0,33-27,09)
Medicina de família	0,54 (0,29-1,01)	0,52 (0,26-1,04)	1,12 (0,54-2,30)	1,01 (0,56-1,82)	4,73 (1,23-18,23)*
Medicina do trabalho	3,32 (1,35-8,13)*	#	24,65 (8,17-74,35)*	2,08 (0,81-5,33)	44,29 (13,64-143,77)*
Pediatria	0,28 (0,14-0,57)*	#	4,48 (2,48-8,09)*	0,76 (0,43-1,35)	14,13 (4,70-42,50)*
	0,73 (0,45-1,16)	1,85 (1,17-2,94)*	1,06 (0,59-1,89)	0,63 (0,40-1,01)	6,04 (1,97-18,48)*

<sup>1</sup> Qui-quadrado (Omnibus test): 31,30 p<0,001; Nagelkerke R<sup>2</sup>=0,073; <sup>2</sup> Qui-quadrado (Omnibus test): 81,52 p<0,001; Nagelkerke R<sup>2</sup>=0,189; <sup>3</sup> Qui-quadrado (Omnibus test): 69,02 p<0,001; Nagelkerke R<sup>2</sup>=0,169; <sup>4</sup> Qui-quadrado (Omnibus test): 8,32 p=0,139; Nagelkerke R<sup>2</sup>=0,020; <sup>5</sup> Qui-quadrado (Omnibus test): 54,31 p<0,001; Nagelkerke R<sup>2</sup>=0,226; # Medicina do trabalho e de família não possuíam ofertas para atendimento em pronto-socorro ou pronto-atendimento; †Quantidade insuficiente para conduzir essa análise; \*p<0,05.

do trabalho e de família por possuírem perfis diferentes do atendimento hospitalar, de pronto-socorro ou ambulatorio geral não foram analisadas.

- Vínculo empregatício: em comparação com a clínica médica, a medicina de família (OR 24,65 IC95%:8,17-74,35) e a medicina do trabalho (OR 4,48 IC95%:2,49-8,09) possuíam mais ofertas com vínculo empregatício (CLT ou concurso). Nas demais especialidades não houve diferenças estatísticas frente a clínica médica.
- Local de atuação: não existiram diferenças estatísticas entre os locais de atuação (cidade de São Paulo ou fora da cidade) das especialidades.
- Benefícios: em comparação com a clínica médica, a medicina de família (OR 44,29 IC95%:13,64-143,77), a medicina do trabalho (OR 14,13 IC95%:4,70-42,50), a pediatria (OR 6,04 IC95%:1,97-18,48) e a ginecologia/obstetrícia (OR 4,73 IC95%:1,23-18,23) possuíam mais ofertas com benefícios listados. Nas demais especialidades não houve diferenças estatísticas frente à clínica médica.

## DISCUSSÃO

O presente estudo analisou o mercado médico no estado de São Paulo e encontrou diferenças marcantes entre as ofertas de empregos das diversas especialidades médicas. Existe uma distribuição heterogênea entre o número de vagas oferecidas por especialidade, número de especialistas em cada área, tipos de empregos e benefícios oferecidos.

Em geral, a clínica médica possui maior número de ofertas de emprego e menor número de especialistas por vaga. Em contrapartida, possui menores benefícios que a medicina de família, a medicina do trabalho, a pediatria e a ginecologia/obstetrícia, além de um menor vínculo empregatício (CLT ou concurso) quando comparada com a medicina de família e a medicina do trabalho.

Esses achados podem ser justificados por uma série de fatores. Primeiro, as ofertas de clínica médica, medicina do trabalho e medicina de família tendem a aceitar recém-formados sem uma especialização nessas áreas, o que justificaria o menor número de especialistas por vaga. Isso ocorre devido a uma grande demanda nessas áreas e pequena quantidade de especialistas formados.

Sendo assim, vagas para medicina do trabalho podem aceitar médicos generalistas que atuariam como médico examinadores<sup>(18)</sup>. Da mesma forma, médicos de família não necessariamente precisam ter especialização nessa área (estudo recente mostrou que somente 16% dos médicos de família em Aracajú e 44% em Florianópolis possuem especialização nessa área)<sup>(19)</sup> e médicos generalistas sem residência ou especialização em clínica médica podem atuar em pronto-atendimentos, pronto-socorros e ambulatorios.

Quanto ao tipo de vínculo oferecido, notamos uma clara diferença entre as vagas para medicina de família e medicina do trabalho para as demais. Nessas áreas, o vínculo oferecido geralmente envolve o regime de CLT que trazem maiores benefícios ao trabalhador (férias, 13º salário, Fundo de Garantia por Tempo de Serviço (FGTS) e indenização de 40% sobre o total depositado na conta vinculada do FGTS em caso de dispensa sem justa causa, aviso prévio, dentre outros)<sup>(20)</sup> ou ainda o concurso público que traz maior estabilidade. A tabela 4 traz as principais comparações (vantagens e desvantagens) entre as diferentes vinculações empregatícias.

Essas diferenças na vinculação trabalhista ocorrem por diversos motivos. No caso da medicina de família, houve uma política de inserção e remuneração maior no intuito de substituir quadros terceirizados e contratar por meio de concursos públicos ou CLT, possibilitando vínculos trabalhistas mais estáveis. Outras estratégias foram o abono para atuação em áreas de maior vulnerabilidade social e a equiparação do salário com os demais especialistas atuantes nos serviços secundários<sup>(19)</sup>.

No caso da medicina do trabalho, a vinculação por meio do regime de CLT vem da própria história de sua incorporação nas leis trabalhistas. Na década de 70, reformou-se Capítulo V da CLT, em que houve uma obrigatoriedade na presença de equipes técnicas multidisciplinares (incluindo médicos e profissionais de saúde) nos locais de trabalho<sup>(21)</sup>. Da mesma forma, existe uma padronização de contratos CLT em grandes empresas que geralmente recrutam médicos do trabalho.

Nesse contexto, as vagas oferecidas pela clínica médica, ginecologia/obstetrícia, pediatria e cirurgia são mais flexíveis e permitem ao médico a aquisição de diversos vínculos empregatícios sem uma exclusividade e permitindo ao mesmo a troca imediata de seu emprego. Em contrapartida, o médico abre mão de vários benefícios empregatícios como férias, 13º salário, FGTS e uma maior estabilidade.

**Tabela 4.** Comparação dos principais vínculos trabalhistas

Tipo de vinculação	Vantagens	Desvantagens
Pessoa jurídica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O profissional não fica exclusivo de uma empresa</li> <li>- Pode atuar em várias frentes</li> <li>- Ocorre uma maior independência</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Burocracia para abrir ou encerrar uma empresa</li> <li>- Custo para abrir uma empresa é maior que nos outros</li> <li>- Instabilidade do mercado</li> <li>- Não remuneração de férias ou ausência justificada</li> <li>- Não existe proteção em caso de rescisão</li> </ul>
Autônomo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapidez na abertura e encerramento das atividades</li> <li>- Possibilidade de trabalhar para diversos contratantes</li> <li>- Flexibilidade de horários</li> <li>- Custo com assessoria contábil é menor que PJ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Algumas empresas podem ficar receosas de contratar autônomo pelo medo de caracterização de vínculo empregatício na Justiça</li> <li>- Instabilidade do mercado</li> <li>- Não remuneração de férias ou ausência justificada</li> </ul>
CLT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remuneração é geralmente inferior quando comparado a PJ ou autônomo mas possui diversos benefícios (Férias, 13º salário, FGTS, aviso prévio)</li> <li>- Segurança de receber o salário no final do mês, independente das condições do mercado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dependência econômica e profissional da empresa contratante</li> <li>- Falta de autonomia na direção dos trabalhos</li> <li>- Obediência a horários rígidos de trabalho</li> </ul>
Concurso público	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remuneração é geralmente inferior quando comparado a PJ ou autônomo, mas possui diversos benefícios (Férias, 13º salário)</li> <li>- Maior estabilidade que os outros regimes, só é destituído do cargo por faltas graves</li> <li>- O estatutário costuma entrar com salários maiores que o celetista</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior dificuldade de entrada devido a competição dos concursos públicos.</li> <li>- Período de três anos de estágio probatório em que podem ser destituídos do cargo.</li> </ul>

PJ: pessoa jurídica; CLT: Consolidação das Leis do Trabalho; FGTS: Fundo de Garantia por Tempo de Serviço.

Esses dados nos levam a discutir a dinâmica do mercado de trabalho médico em São Paulo. De um lado as empresas de saúde, que geralmente abrem mão de oferecer condições trabalhistas básicas no intuito de beneficiar-se de uma menor sobrecarga de impostos e ausência de leis trabalhistas, maior facilidade de admissões e demissões, ausência de remuneração de férias e décimo terceiro salário.

De outro lado o médico que, fazendo jornadas muito extensas, com vários vínculos, sem férias ou 13º salário, e sem a regulamentação das leis trabalhistas, acaba por abrir mão de sua estabilidade e qualidade de vida na profissão, o que pode resultar em pior saúde mental e prejuízo no atendimento prestado a população<sup>(16, 22)</sup>.

E, por fim, empresas que oferecem vagas ditas 'difíceis' de serem preenchidas como medicina de família e medicina de trabalho que, incentivam a contratação em regime CLT ou mediante concursos públicos motivando o médico a ter estabilidade e regulamentação de sua contratação.

O presente estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação de seus resultados. Primeiro, trata-se de um estudo transversal e retrospectivo, em que são analisados dados presentes em ofertas de empregos. Provavelmente, alguns dados podem diferir da realidade do emprego, aja visto que as ofertas são redigidas de tal forma a incentivar o interesse do médico. Segundo, os dados foram obtidos em uma data específica e incluíram três meses de ofertas. Não se sabe se, em outras datas, nossos resultados poderiam ser diferentes. Terceiro, alguns dados como o salário base, estão ausentes dos anúncios. Isso ocorre porque, em alguns casos, um salário que não é atrativo, não

leva o médico a interessar-se pela vaga. Finalmente, foi utilizado como referência o "Banco de Empregos Médicos" que, apesar de ser maior site de divulgação de oportunidades de empregos na área médica no Brasil e ter uma boa representatividade particularmente no estado de São Paulo, pode não ter incluído algumas ofertas de empregos que foram vinculadas localmente ou por outros meios.

## CONCLUSÃO

O mercado médico no estado de São Paulo é muito heterogêneo e as ofertas e vagas de emprego dependem do tipo de especialidade oferecida. Em geral, a clínica médica e a pediatria possuem maior número de ofertas de emprego. Em contrapartida, a medicina de família e a medicina do trabalho possuem maiores benefícios e maior vínculo empregatício (CLT ou concurso) em comparação com as demais. A relação médico-empregador pode oferecer subsídios para a compreensão do impacto das condições do trabalho na saúde do médico.

## REFERÊNCIAS

1. Scheffer M, coordenador. Demografia Médica no Brasil. Volume 2: Cenários e indicadores de distribuição. Relatório de pesquisa fevereiro de 2013 [Internet]. São Paulo: Conselho Federal de Medicina; Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; 2013. [cited 2013 Dez 21]. Disponível em: <http://www.cremesp.org.br/pdfs/DemografiaMedicaBrasilVol2.pdf>
2. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo

- (CREMESP). Médicos, outros profissionais e estabelecimentos de saúde. In: Scheffer M, coordenador. Demografia Médica no Brasil. Volume 2: Cenários e indicadores de distribuição. Relatório de pesquisa fevereiro de 2013 [Internet]. São Paulo: Conselho Federal de Medicina; Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; 2013. [2013 Jan 27]. Disponível em: [http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=CentroDados&cacao=detalhes\\_capitulos&cod\\_capitulo=5](http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=CentroDados&cacao=detalhes_capitulos&cod_capitulo=5)
3. Scheffer M, coordenador. Demografia Médica no Brasil. São Paulo: Conselho Federal de Medicina; Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; 2012.
  4. Kelly JF, Pagano ME, Stout RL, Johnson SM. Influence of religiosity on 12-Step participation and treatment response among substance-dependent adolescents. *J Stud Alcohol Drugs*. 2011;72(6):1000-11.
  5. Brenelli SL, Passarella T, Campos FE. Formação de profissionais de saúde no Brasil: uma análise no período de 1991 a 2008. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):383-93.
  7. Lucchetti G, Lucchetti AL, Espinha DC, Oliveira LR, Leite JR, Koenig HG. Spirituality and health in the curricula of medical schools in Brazil. *BMC Med Educ*. 2012;12(1):78.
  8. Machado MH, Oliveira ES, Moyses NM. Tendências do mercado de trabalho em saúde no Brasil. Apresentado na: Conferência Internacional sobre Pesquisas em Recursos Humanos em Saúde. Mesa de discussão: Mercado de Trabalho em Saúde e Dinâmica da Oferta e Demanda [Internet]. Rio de Janeiro: 10 de junho de 2010. [Citado 2011 Jul 21]. Disponível em: [http://www.cosemsg.org.br/cosems/images/fbfiles/files/artigo\\_tendencias\\_EM\\_REVISAO.pdf](http://www.cosemsg.org.br/cosems/images/fbfiles/files/artigo_tendencias_EM_REVISAO.pdf)
  9. “Não existe médico sem emprego no Brasil”. *SaúdeWeb*. [citado 2013 Jan 27]. Disponível em: <http://saudeweb.com.br/25271/nao-existe-medico-sem-emprego-no-brasil/>
  10. Carneiro MB, Gouveia VV. O médico e o seu trabalho: aspectos metodológicos e resultados do Brasil. Brasília: Conselho Federal de Medicina; 2004.
  11. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). Jornada de trabalho dos médicos é a maior entre todas as profissões. São Paulo: CREMESP; 2012. [citado 2013 Jan 27]. Disponível em: <http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Jornal&id=619>.
  12. Pêgo-Fernandes PM, Bibas BJ. Medical specialties and the job market. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(1):3-4.
  13. Sales TB, de Andrade MA, Luna AP, Feitosa LB. Multiplicidade de vínculos de médicos no Estado do Ceará. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(5):950-6.
  14. Nascimento Sobrinho CL, Carvalho FM, Bonfim TA, Cirino CA, Ferreira IS. [Work conditions and mental health among doctors from Salvador, Bahia, Brazil]. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(1):131-40. Portuguese.
  15. Nogueira-Martins LA, Jorge MR. Natureza e magnitude do estresse na residência médica. *Rev Assoc Med Bras*. 1998;44(1):28-34.
  16. Meleiro AM. Suicídio entre médicos e estudantes de medicina. *Rev Assoc Méd Bras*. 1998;44(2):135-40.
  17. Sindicato dos Médicos do Estado de São Paulo. Banco de Empregos Médicos [Internet]. São Paulo: BEM; 2013. [citado 2013 Jun 21]. Disponível em: <http://www.simesp.org.br/bem.php>
  18. Silva-Júnior JS, Almeida FS, Morrone LC. The monitored internship program in an executive master's course in occupational medicine. *Rev Bras Educ Méd*. 2011;35(3):319-25.
  19. Mendonça M, Martins MI, Giovanella L, Escorel S. Desafios para gestão do trabalho a partir de experiências exitosas de expansão da Estratégia de Saúde da Família. *Cien Saude Colet*. 2010;15(5):2355-65.
  20. Amorim CC. PJ, autônomo ou CLT: o que é melhor para você? *Rev Fonoaudiol*. 2008;78(1):11-3.
  21. Mendes R, Dias EC. Da medicina do trabalho à saúde do trabalhador. *Rev Saúde Pública*. 1991;25(5):341-9.
  22. Lima Cabana MC, Ludermir AB, Silva ÉR, Ferreira ML, Pinto ME. Transtornos mentais comuns em médicos e seu cotidiano de trabalho. *J Bras Psiquiatr*. 2007;56(1):33-40.



# Características clínicas e demográficas de pacientes submetidos ao transplante cardíaco ortotópico em um serviço de saúde brasileiro

*Demographic and clinical characteristics of patients submitted orthotopic cardiac transplant in Brazilian health services*

Élide Sbardellotto Mariano da Costa<sup>1</sup>

Recebido da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, vinculado à Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO E OBJETIVO:** Com o crescente aumento mundial no número de pacientes submetidos ao transplante cardíaco, faz-se necessário conhecer melhor essa população. Este estudo visou descrever as características clínico-demográficas dos receptores, suas complicações e comorbidades, e comparar esses dados com a literatura internacional. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo descritivo observacional retrospectivo com uma população submetida ao transplante cardíaco ortotópico, no período de 2000 a 2009. Foram analisados os registros em prontuários médicos, suas histórias clínicas, comorbidades, diagnóstico de insuficiência cardíaca, doenças progressivas e terapêuticas em uso. **RESULTADOS:** Dos 77 registros de pacientes analisados, 63,63% eram do sexo masculino, com média etária de 49,35 anos ( $\pm 10,11$  anos). A comorbidade mais frequentemente registrada foi a hipertensão arterial sistêmica (58,46%), seguida pelo diabetes (22,07%) e por dislipidemia (16,08%). A cardiopatia responsável pela maioria das indicações ao transplante foi a cardiomiopatia dilatada idiopática (41,55%). A maioria dos pacientes (61,62%) apresentava fração de ejeção ventricular esquerda  $>55\%$ . Todos os sujeitos estavam em uso de drogas antiproliferativas, 80,52% usavam inibidores da calcineurina, 66,23% corticosteroides e 19,48% com inibidores do sinal de proliferação. **CONCLUSÃO:** Os registros analisados mostraram uma população semelhante a de relatos internacionais, tanto na prevalência das comorbidades, quanto no tempo de sobrevida pós-transplante, utilizando a terapêutica imunossupressora padrão.

**Descritores:** Transplante de coração; Imunossupressores; Comorbidade; Seguimentos; Fatores socioeconômicos; Serviços de saúde; Estudos retrospectivos

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** With the increasing number of patients undergoing heart transplantation, it is necessary to know this population. The objectives of this study were to describe the receptors clinical profile, their clinical complications and their comorbidities, and compare then with the international literature. **METHODS:** We conducted a retrospective epidemiological observation description study with patients undergoing heart transplantation, in the period 2000 to 2009. We analyzed the medical records of these patients, their history, their previous diseases, the heart failure diagnostics and therapeutics used. **RESULTS:** Of 77 patients medical records studied, 63.63% was males, with an average of 49.35 ( $\pm 10.11$ ) mean years-old. The most frequent comorbidity was hypertension (58.46%), diabetes (22.07%) and dyslipidemia (16.08%). The most common etiology as indication for transplantation was idiopathic dilated cardiomyopathy (41.55%). The most of these patients (61.62%) had ejection fraction above 55%. All of them used antiproliferative drugs, 80.52% used calcineurin inhibitors, 66.23% used corticosteroids and 19.48% used sign of proliferation inhibitors. **CONCLUSION:** These records analyzed showed a similar population to the international reports, both at the prevalence of comorbidities, as at the time of post-transplant survival, using the standard immunosuppressive therapy.

**Keywords:** Heart transplantation; Immunosuppressive agents; Comorbidity; Follow-up studies; Socioeconomic factors; Health services; Retrospective studies

1. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba (PR), Brasil.

Data de submissão: 21/01/2014 – Data de aceite: 27/02/2014  
Conflito de interesses: não há.

### Endereço para correspondência:

Élide Sbardellotto M da Costa  
Rua Imaculada Conceição, 1155 – Prado Velho  
CEP: 80215-901 – Curitiba, PR, Brasil  
Tel.: (41) 3271-1555 – E-mail: elide@onda.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## INTRODUÇÃO

Com o aumento da sobrevida e as mudanças demográficas mundiais, a incidência das doenças cardiovasculares também tem aumentado, elevando, conseqüentemente, os casos de insuficiência cardíaca (IC). Em 2007, as doenças cardiovasculares foram a terceira causa geral de hospitalizações no Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>(1,2)</sup> e a IC foi a principal responsável pelas hos-

pitalizações dentre todas as doenças cardíacas<sup>(2,3)</sup>. Nos Estados Unidos, 30 a 40% dos pacientes morreram no primeiro ano após o diagnóstico estabelecido de IC<sup>(4-6)</sup>.

Apesar dos progressos crescentes nas áreas de farmacologia terapêutica e procedimentos cirúrgicos cardíacos, muitos pacientes com IC continuam progredindo aos estágios finais da IC, com sintomas refratários e necessidade de tratamentos paliativos<sup>(2-7)</sup>. Assim, uma vez que o paciente seja definido como com sintomas refratários aos métodos terapêuticos usuais, o transplante cardíaco apresenta-se como a melhor opção nesses casos. Quando uma seleção criteriosa é aplicada, tanto aos doadores quanto aos receptores, ocorre um aumento significativo de sobrevivência, capacidade durante o exercício, retorno ao trabalho e qualidade de vida após o transplante<sup>(8)</sup>. Conforme os registros da ISHLT (em inglês *International Society for Heart and Lung Transplantation*)<sup>(9)</sup>, o número de transplantes cardíacos tem aumentado no mundo, com cerca de 3.000 transplantes ao ano.

Nessa crescente população, sabe-se que a prevalência de comorbidades clínicas aumenta proporcionalmente com os anos de pós-transplante cardíaco<sup>(8-10)</sup>. Estima-se que, em 5 anos de pós-operatório, 94% dos receptores de transplante apresentam hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>(8-11)</sup>; 85% desenvolvem dislipidemia (DLP)<sup>(8-10,12)</sup>; 35% apresentam *diabetes mellitus* (DM)<sup>(8-10,13)</sup>; e 21% apresentam insuficiência renal (IRC)<sup>(8-10,14)</sup>. Cada uma dessas comorbidades, isoladamente ou não, afeta adversamente a sobrevivência dos receptores de transplante cardíaco. Assim, cada serviço especializado em transplante elabora seus protocolos de seguimentos clínicos para o período pós-transplante, que se enquadram na realidade populacional de cada região, para monitorar complicações e comorbidades do pós-transplante.

É notório<sup>(2,9)</sup> que a sobrevivência dos receptores no período pós-transplante cardíaco é influenciada por diversos fatores e que um dos mais preponderantes são as alterações do sistema imunológico, causadas pelas terapias imunossupressoras obrigatórias após o procedimento cirúrgico. Conforme as diretrizes internacionais, a terapêutica imunossupressora tripla utilizada mais frequentemente é composta por corticosteroides, inibidores da calcineurina e agentes antiproliferativos<sup>(8)</sup>. Como opção alternativa em casos de suspeita de rejeição ao enxerto, podem-se acrescentar os inibidores do sinal de proliferação (ISP).

Baseado na análise clínica e demográfica da população estudada, este estudo objetivou descrever as características dos receptores com sua evolução clínica pós-transplante cardíaco, prevalência de comorbidades e terapêutica em uso, para melhor conhecimento dessa população de transplantados cardíacos, comparando com a literatura internacional.

## MÉTODOS

Este estudo foi submetido à avaliação e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), com o parecer número 0002474/09.

Foi conduzido um estudo retrospectivo observacional epidemiológico com uma população submetida ao transplante cardíaco ortotópico. Foram analisados as histórias clínicas registradas,

os fatores de risco cardiovasculares e as comorbidades, a medicação em uso, e os laudos dos exames complementares solicitados pela equipe assistencial (dentre esses exames, foram analisados os laudos de ecocardiograma transtorácicos bidimensionais). Esses dados foram obtidos por pesquisa direta dos registros do serviço de transplantes acompanhada pela pesquisadora.

Os critérios de exclusão foram: idade abaixo de 18 anos, pacientes não comunicativos e pacientes cujos registros não estivessem à disposição para consulta no serviço de transplantes. Todos os registros de pacientes submetidos ao transplante cardíaco que estavam disponíveis para consulta pela pesquisadora e que não preencheram os critérios de exclusão foram analisados neste estudo.

Este manuscrito incluiu a análise de 77 prontuários de pacientes submetidos ao transplante cardíaco ortotópico, no período de fevereiro de 2000 a dezembro de 2009. Dentre os laudos dos exames complementares, foram incluídos 86 ecocardiogramas realizados pelo laboratório de ecografia vinculado ao serviço de transplantes acompanhado.

Os dados extraídos dos registros acompanhados pela pesquisadora alimentaram uma tabela tipo Excel®.

Os dados analisados por variáveis quantitativas foram descritos através de médias aritméticas, medianas, valores máximos e mínimos e desvios-padrão. Os dados avaliados por variáveis qualitativas foram descritos através de frequências e porcentagens. A análise estatística foi realizada através do programa *IBM SPSS Statistic Standard Software*® v.14.0 para *Windows*®.

## RESULTADOS

Dos dados analisados dos 77 registros de pacientes submetidos ao transplante, a distribuição dos transplantes por ano encontra-se no gráfico 1. É possível notar o crescente aumento no número de transplantes ao ano, principalmente nos anos de 2007 (25 transplantes ou 33,78% do total) e 2008 (24 transplantes ou 32,43% do total).

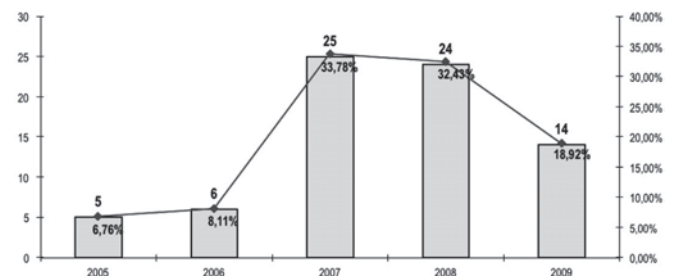
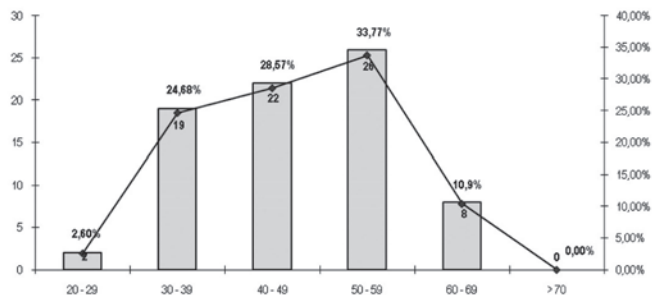


Gráfico 1. Número de transplantes cardíacos por ano

A gráfico 2 apresenta a distribuição por faixa etária dos receptores. A média de idade dos receptores foi de 49,35 anos ( $\pm 10,11$ ), sendo que 55,85% dos pacientes (43) apresentavam menos de 50 anos e 44,15% (34) tinham acima de 50 anos na data da pesquisa.



**Gráfico 2.** Percentual de transplantes por faixa etária (anos) na população estudada

O predomínio foi de receptores masculinos (49 ou 63,63%) em comparação aos pacientes femininos (28 ou 36,37%). As comorbidades registradas pelos pacientes estão descritas na tabela 1, sendo que 61,03% (47) referiram hipertensão, 22,07% (17) DM e 16,08% (13) DLP.

**Tabela 1.** Comorbidades referidas pelos receptores de transplante cardíaco

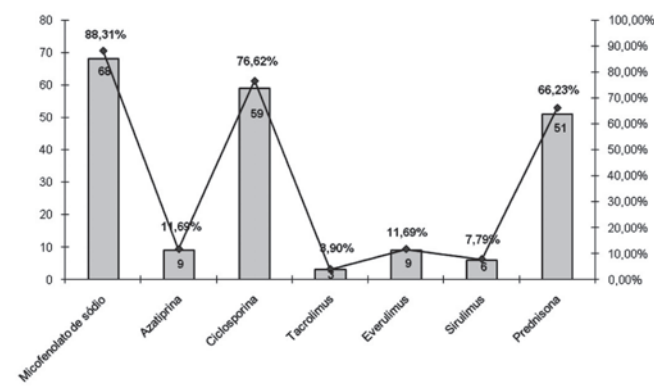
História clínica	n (%)
Hipertensão arterial sistêmica	47 (61,03)
Alterações eletrocardiográficas*	25 (32,46)
Diabetes	17 (22,07)
Dislipidemia	13 (16,08)
Doença arterial coronariana	21 (27,27)
Cardiopatía Chagásica	11 (14,28)
Insuficiência renal crônica não dialítica	11 (14,28)
Ex-fumante	9 (11,68)
Transplante autólogo de células tronco**	8 (10,38)
Cardiopatía valvar***	8 (10,38)
Pneumonia	7 (9,09)
Doença arterial periférica	5 (6,49)
Gastrite inespecífica sem doença ulcerosa	5 (6,49)
Hipotireoidismo	4 (5,19)
Colecistite	4 (5,19)
Hipertensão arterial pulmonar	4 (5,19)
Acidente vascular cerebral isquêmico	3 (3,89)
Toxoplasmose ocular	2 (2,59)
Artrite gotosa	1 (1,29)
Transtorno de humor depressivo	1 (1,29)
Pancreatite inespecífica	1 (1,29)
Hiperplasia prostática benigna	1 (1,29)
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	1 (1,29)
Anemia	1 (1,29)
Hepatite crônica viral	1 (1,29)
Dor neuropática	1 (1,29)

\*Alterações eletrocardiográficas incluem fibrilação atrial, taquicardia ventricular, bloqueio atrioventricular e bloqueio completo do ramo esquerdo; \*\*estes pacientes participaram de um protocolo de estudo multicêntrico randomizado de infusão de células-tronco de origem medular para tratamento da cardiopatía, previamente ao transplante cardíaco; \*\*\*doença cardíaca valvar mitral ou aórtica (estenose e/ou insuficiência).

Dentre as cardiopatías de base que culminaram com as indicações dos transplantes cardíacos, ocorreram 41,55% diagnósticos de cardiomiopatía idiopática dilatada (32), 27,27% com cardiomiopatía isquêmica (21) e 14,28% com diagnóstico de cardiopatía chagásica (11), sendo estas as principais etiologias registradas.

Foram analisados os valores das frações de ejeção ventriculares esquerdas (FEVE) por meio dos laudos dos ecocardiogramas transtorácicos bidimensionais, pelo método de *Teichholz's*<sup>(15)</sup>. Observamos que 61,62% dos receptores (53) apresentavam FEVE >55%, sem alterações de contratilidade segmentar ou difusas, e sem disfunções valvares. A média das FEVE foi 54,22 (±14,92). O restante da população estudada apresentou diferentes graus de disfunção ventricular: leve (com FEVE de 45 a 54%) em 15,13% dos casos (13), moderada (FEVE entre 30 e 44%) em 13,95% dos casos (12) e disfunção importante (FEVE menor do que 30%) em 9,30% dos casos (8).

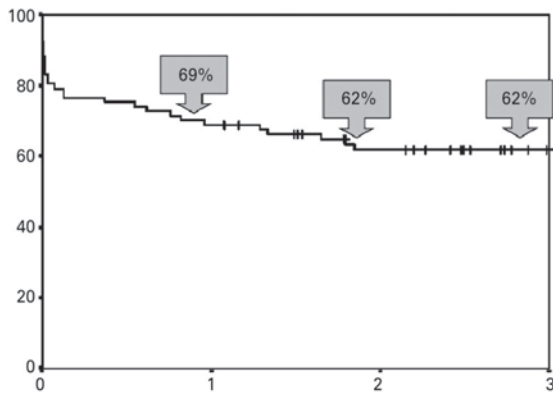
De acordo com os dados obtidos dos registros do serviço de transplante, 80,52% dos receptores (62) estavam em uso de inibidores de calcineurina, particularmente ciclosporina, em 76,62% dos casos (59) e tacrolimus em 3,90% (3). Observamos a associação do uso de inibidores de calcineurina com agentes antiproliferativos em todos os receptores, sendo que 11,69% usavam azatioprina (9) e 88,31% usavam micofenolato de sódio (68). Dentre os sujeitos analisados 66,23% (51) usavam corticosteroides, especialmente prednisona, em diferentes doses. Usavam ISP 19,48% dos pacientes (15, sendo 9 everulimus e 6 sirulimus) em associação com a terapia tríplice imunossupressora (corticosteroide, inibidores de calcineurina e agentes antiproliferativos). Esses dados podem ser visualizados na gráfico 3. Outros medicamentos foram relatados conforme as necessidades individuais (como, por exemplo: anti-hipertensivos hipoglicemiantes orais, insulina humana sintética, diuréticos, hipolipemiantes, antidepressivos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetários, antiulcerosos gástricos, e hormônios tireoidianos sintéticos).



**Gráfico 3.** Número de pacientes em uso de cada terapia imunossupressora

O tempo médio de sobrevivência após o transplante foi de 15,36 (±13,75) meses, com valores mínimos de menos de 30 dias e máximos de 118 meses. Dentre os receptores 10,38% (8)

apresentavam 48 meses ou mais de sobrevida pós-transplante, e a maioria (30 ou 38,96%) tinham menos de um ano pós-transplante. Esse cálculo foi baseado nas datas dos transplantes cardíacos e nas datas das últimas consultas no serviço de saúde. Esses dados podem ser visualizados na curva de Kaplan-Meier (Figura 1), que sinaliza sobrevida de 62% nos primeiros 3 anos pós-transplante.



**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier com percentual de sobrevida dos receptores dentro dos primeiros 3 anos pós-transplante cardíaco.

## DISCUSSÃO

Este estudo mostrou uma população de receptores de transplante cardíaco com características clínicas e demográficas semelhantes às dos registros internacionais de transplantes<sup>(6,8,9)</sup>.

Os receptores cardíacos desta população eram predominantemente do sexo masculino (população mais afetada pelas doenças cardiovasculares no mundo) e a média etária dos receptores esteve entre a quarta e quinta décadas de vida (conforme os registros da ISHLT<sup>(9)</sup>, 35,1% dos receptores de transplantes cardíacos estão na sexta década de vida). Observamos aumento progressivo no número absoluto dos transplantes realizados pelo serviço estudado nos anos de 2007 e de 2008, o que também condiz com os dados da ISHLT<sup>(9)</sup>.

Nesta população, as principais etiologias que necessitaram de tratamento por meio do transplante cardíaco foram a cardiomiopatia dilatada idiopática (41,26%), a doença cardíaca isquêmica (27,27%) e a doença cardíaca chagásica (14,59%). Esses dados mostram uma predominância de doenças cardíacas não isquêmicas (72,73% dos receptores) em comparação com as doenças isquêmicas (27,27% dos casos). Conforme a ISHLT<sup>(9)</sup>, a principal causa mundial de transplante cardíaco é a etiologia isquêmica, diferentemente do que foi observado nesta amostra. Uma explicação para essa diferença pode ser a maior prevalência da doença cardíaca chagásica, que é endêmica na América do Sul e não tem semelhante impacto em outras regiões do planeta com grande número de transplantes, como Estados Unidos e Europa. No entanto, também é necessário considerar as diferenças no manejo da IC nas diversas regiões do mundo e as diferenças nos serviços especializados em transplante. O tempo do diagnóstico

da IC e os recursos disponíveis para seu tratamento influenciam a evolução clínica e, talvez, os pacientes desta amostra tenham se apresentado mais tardiamente ao serviço, o que aumentou a porcentagem de cardiomiopatias dilatadas.

Nossa análise evidenciou a prevalência das diversas comorbidades registradas nos prontuários dos receptores. De acordo com os registros internacionais<sup>(6,8,9)</sup>, a prevalência de comorbidades nos 5 anos após o transplante corresponde a 94% de casos de HAS, 85% de casos de DLP e 33% de DM. A prevalência das comorbidades nos registros avaliados (58,46% referiram HAS, 22,07% DM e 16,08% DLP) mostrou-se diferente dos registros da ISHLT<sup>(9)</sup> e similar a um registro japonês<sup>(16)</sup> (22% dos receptores com DM e 41% com HAS), no qual a média etária foi 40,3 ( $\pm 11,4$ ) anos. Sabe-se que a prevalência de comorbidades aumenta com os anos pós-transplante<sup>(9)</sup>, principalmente devido ao tempo de exposição às medicações imunossupressoras, pois essas estão associadas ao início e/ou à exacerbação de comorbidades já presentes. Sabe-se também que as comorbidades aumentam com o envelhecimento da população dos receptores, como na população geral. É necessário um acompanhamento clínico mais detalhado para identificar se essa diferença nas prevalências se dá apenas em razão das características clínico-demográficas da população, ou pela utilização de um esquema imunossupressor com ISP.

Dentre os laudos de exames complementares avaliados, 60,97% dos pacientes apresentavam FEVE >55%, sem alterações de contratilidade segmentar ou difusa. Conforme relatos<sup>(17)</sup>, tanto as funções de ventrículo esquerdo quanto direito permanecem constantes e preservadas (acima de 55%) em 90% dos receptores após 5 anos do transplante cardíaco, mesmo após episódios de rejeição ao enxerto<sup>(17)</sup>. Esses fatos sugerem que a terapia imunossupressora aplicada está sendo adequada para os receptores, por proteger de rejeição, mantendo o enxerto funcional e viável.

Com relação ao tempo de sobrevida após o transplante, observamos que 10,38% dos receptores apresentavam 4 ou mais anos de evolução. Conforme a ISHLT<sup>(9)</sup>, 50% dos receptores do transplante cardíaco permanecem vivos após 10 anos do procedimento, com uma expectativa de sobrevida de 10,4 anos. Sabe-se<sup>(2,8,9)</sup> que esses aumentos nas taxas de sobrevida são devidos, principalmente, à redução de mortalidade nos primeiros 6 meses pós-transplante e que, após o primeiro ano, as taxas de mortalidade tendem a cair. É notório<sup>(2,8,9)</sup> que os episódios de infecções, neoplasias e falência renal estão associados, em parte, à ação da terapia imunossupressora necessária para evitar episódios de rejeição do enxerto.

Sobre terapêutica em uso, todos os receptores usavam drogas antiproliferativas, 80,51% usavam inibidores de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), 66,23% corticosteroides e 19,48% ISP (everolimus ou sirolimus). Conforme as diretrizes<sup>(8,9)</sup>, o regime imunossupressor triplo (antiproliferativos, inibidores de calcineurina e corticosteróides) é o esquema terapêutico mais utilizado. Contudo, de acordo com os registros da ISHLT<sup>(9)</sup>, em 2008, 71,91% dos receptores utilizavam tacrolimus, 24,38% ciclosporina, 81,31% micofenolato, 4,63% azatioprina, 86,33% prednisona, 2,9% everolimus e 6,64% sirolimus. Comparativa-



mente, o serviço analisado neste manuscrito utilizou mais ISP e menos corticosteroides que os registros internacionais da mesma época<sup>(8,9)</sup>. É necessária uma avaliação comparativa posterior do uso de ISP e da incidência de comorbidades no período pós-transplante cardíaco.

## CONCLUSÃO

Concluimos que os registros analisados mostraram uma população semelhante à de relatos internacionais, tanto na prevalência das comorbidades, quanto no tempo de sobrevida pós-transplante, utilizando a terapêutica imunossupressora padronizada.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. Datasus. Morbidade hospitalar do SUS por local de Internação – Brasil. Brasília, DF: SUS [citado 2013 Nov 10]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2009 [citado 2013 Dez 21]; 93(1 supl.1):1-71 Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz\\_ic\\_93supl01.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2009/diretriz_ic_93supl01.pdf)
3. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica – 2012. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2012 [citado 2014 Jan 21];98(1supl.1):1-33. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2012/Diretriz%20IC%20Cr%C3%B4nica.pdf>
4. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. N Engl J Med. 2007;356(11):1140-51. Comment in: N Engl J Med. 2007;356(24):2544-5; author reply 2546; N Engl J Med. 2007;356(24):2545; author reply 2546; N Engl J Med. 2007;356(24):2544; author reply 2546.
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-847. Erratum in: Eur Heart J. 2013;34(2):158.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):e1-e90. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2009;54(25):2464.
7. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med. 2003;348(20):2007-18. Comment in: N Engl J Med. 2003;349(10):1002-4; author reply 1002-4.
8. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AL, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2009 [citado 2013 Jun 21]; 94(1 supl.1):e16–e73. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/diretriz\\_transplante\\_cardiaco.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/diretriz_transplante_cardiaco.pdf)
9. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report – 2010. J Heart Lung Transplant. 2010;29(10):1089-103.
10. Bonow RO, Mann D, Zipes D, Libby P, editores. Braunwald. Tratado de doenças cardiovasculares. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. Tradução de: Braunwald's Heart disease.
11. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI. J Bras Nefrol [Internet]. 2010 [citado 2014 Jan 21]; 32(Supl 1):1-64. Disponível em: [http://www.sbn.org.br/pdf/diretrizes/diretrizes\\_hipertensao\\_vi.pdf](http://www.sbn.org.br/pdf/diretrizes/diretrizes_hipertensao_vi.pdf)
12. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, Lottenberg AM, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, Carvalho AC, Duncan B, Gelonese B, Polanczyk C, Rodrigues Sobrinho CR, Scherr C, Karla C, Armaganjian D, Moriguchi E, Saraiva F, Pichetti G, Xavier HT, Chaves H, Borges JL, Diament J, Guimarães JI, Nicolau JC, dos Santos JE, de Lima JJ, Vieira JL, Novazzi JP, Faria Neto JR, Torres KP, Pinto Lde A, Bricarello L, Bodanese LC, Introcaso L, Malachias MV, Izar MC, Magalhães ME, Schmidt MI, Scartezini M, Nobre M, Foppa M, Forti NA, Berwanger O, Gebara OC, Coelho OR, Maranhão RC, dos Santos Filho RD, Costa RP, Barreto S, Kaiser S, Ihara S, Carvalho Td, Martinez TL, Relvas WG, Salgado W; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. Arq Bras Cardiol. 2007;88(Supl 1): 2-19. Portuguese.
13. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2007 [citado 2012 Jun 21]. Disponível em: [http://www.anad.org.br/profissionais/images/diretrizes\\_SBD\\_2007.pdf](http://www.anad.org.br/profissionais/images/diretrizes_SBD_2007.pdf)
14. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. J Bras Nefrol. 2004;26(3 supl1):4-5.
15. Mathias Jr W. Manual de Ecografia. 2. ed. rev. ampl. Barueri, SP; Manole; 2009.
16. Oda N, Kato TS, Komamura K, Hanatani A, Mano A, Hashimura K, et al. Clinical course and outcome of heart transplant recipients – single center experience at the National Cardiovascular Center in Japan. Int Heart J. 2010;51(4):264-71.
17. Streeter RP, Nichols K, Bergmann SR. Stability of right and left ventricular ejection fractions and volumes after heart transplantation. J Heart Lung Transpl. 2005;24(7):815-8.

# Anticorpos anti-C1q e sua correlação com atividade do lúpus eritematoso sistêmico

## *Anti-C1q antibodies and systemic lupus erythematosus activity*

Ítalo Gusmão<sup>1</sup>, Carlos Geraldo Guerreiro de Moura<sup>2</sup>, Cristóvão Luis Pitangueira Manguieira<sup>3</sup>, Mário de Seixas Rocha<sup>1</sup>, Constança Margarida Sampaio Cruz<sup>2</sup>

Recebido do Hospital Santo Antonio, Salvador, BA, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** Anticorpos Anti-C1q têm sido fortemente associados a envolvimento renal por lúpus eritematoso sistêmico. A principal hipótese para explicar a patogênese dos anticorpos anti-C1q no lúpus eritematoso sistêmico é a de que a doença é exacerbada por um decréscimo na depuração de células apoptóticas. O objetivo deste estudo foi verificar a associação entre títulos séricos de anti-C1q em portadores de lúpus eritematoso sistêmico, quanto à atividade da doença e quanto às suas manifestações clínicas, com ênfase para manifestações renais. **MÉTODOS:** Estudo de corte transversal realizado com 62 pacientes com diagnóstico recente de lúpus eritematoso sistêmico, quanto à presença ou não de autoanticorpos anti-C1q no soro, no período de junho a dezembro de 2012. Os critérios clínicos utilizados para caracterizar nefrite lúpica foram: (1) anormalidades ao sumário de urina, como proteinúria de 24 horas >500mg/24 horas ou (2) cilindrúria (cilindros granulosos, hemáticos ou leucocitários), ou (3) aumento da creatinina sérica em relação à creatinina imediatamente anterior >50%. **RESULTADOS:** A amostra foi constituída predominantemente por mulheres jovens e afrodescendentes. Observou-se que os títulos de anti-C1q se associaram à atividade de lúpus eritematoso sistêmico de maneira geral, uma vez que a correlação de Spearman apresentou correlação moderada positiva entre o escore *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) e a titulação de anti-C1q sérico. As manifestações clínicas que se associaram a altos títulos de Anti-C1q foram pleurite, febre e nefrite. A prevalência de anti-C1q positivo, no grupo com nefrite foi de 86,67% versus 25,53% no grupo sem nefrite ( $p < 0,001$ ). **CON-**

**CLUSÃO:** Títulos elevados de anti-C1q se associaram à atividade de lúpus eritematoso sistêmico de maneira geral. Pleurite, febre e nefrite foram as manifestações clínicas que se associaram aos altos títulos de anti-C1q. A prevalência de anti-C1q positivo foi maior no grupo com nefrite, quando comparada ao grupo sem nefrite.

**Descritores:** Nefrite lúpica; Lupus eritematoso sistêmico; Complemento C1q/imunologia; Autoimunidade

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Anti-C1q antibodies have been strongly associated with renal involvement in systemic lupus erythematosus. The main hypothesis to explain the pathogenesis of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus is that the condition is exacerbated by a decrease in the clearance of apoptotic cells. This study aimed to assess the association between serum titers of anti-C1q with activity systemic lupus erythematosus and with its clinical manifestations, with emphasis on renal manifestations. **METHODS:** This was a cross-sectional study conducted on 62 patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus for the presence or absence of anti-C1q autoantibodies in serum, in the period June to December 2012. The clinical criteria used to characterize lupus nephritis were: (1) presence of proteinuria 24 hours >500mg/24 hours, or (2) urinary casts (granular cylinders, hematic or leukocyte), or (3) increased serum creatinine >50% related to the basal levels. **RESULTS:** The sample was mainly constituted by young females and afrodescendent. We observed that the titers of anti-C1q were associated with the activity of systemic lupus erythematosus in general, since the Spearman correlation showed moderate positive correlation between the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score and the titration of anti-C1q serum. Pleuritis, fever and nephritis were associated with high bonds anti-C1q. The prevalence of anti-C1q positive in the group with nephritis was 86.67% versus 25.53% in the group without nephritis ( $p < 0,001$ ). **CONCLUSION:** High titers of anti-C1q were associated with systemic lupus erythematosus activity in general. Pleuritis, fever and nephritis were associated with high bonds that Anti-C1q. The prevalence of anti-C1q positive was higher in patients with nephritis compared to the group without nephritis.

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.
2. Hospital Santo Antonio, Obras Assistenciais Irmã Dulce, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.
3. Seção de Autoanticorpos do Laboratório Central – LIM 03, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 14/10/2013 – Data de aceite: 16/10/2013  
Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Constança Margarida Sampaio Cruz  
Avenida Bonfim, 161, Largo de Roma  
CEP: 40420-000 – Salvador, BA, Brasil  
Tel.: (071) 3310-1100 – E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

**Keywords:** Lupus nephritis; Lupus erythematosus, systemic; Complement C1q/immunology; Autoimmunity

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, multissistêmica, com manifestações clínicas heterogêneas, que podem variar desde eritema cutâneo, artrite, serosite, nefrite até convulsão, apresentando-se em graus diversos de gravidade.

A fonte mais provável dos autoanticorpos no lúpus são os restos celulares resultantes da apoptose. As vesículas apoptóticas expõem em sua superfície moléculas intracelulares, que normalmente não são apresentadas ao sistema imunológico, como nucleossomas, SSA, SSB, entre outros. Anticorpos contra essas estruturas são frequentes em pacientes com LES e têm sido associados ao desenvolvimento de suas diversas manifestações clínicas. O C1q é o primeiro componente da via clássica da ativação do complemento e sua principal função é a de remover imunocomplexos dos tecidos e antígenos “self” gerados durante a apoptose. A deficiência homozigótica de C1q pode quase ser considerada uma forma monogênica de LES, já que 93% desses pacientes apresentam LES ou manifestações *lupus-like*<sup>(1)</sup>. A nefrite lúpica (NL) é uma de suas manifestações clínicas mais temíveis, devido a seu mau prognóstico. Cerca de 60% dos portadores de LES têm envolvimento renal, sendo a glomerulonefrite proliferativa difusa a forma mais comum e também a mais grave<sup>(2)</sup>.

Anticorpos anti-C1q foram reconhecidos pela primeira vez em 1971<sup>(3)</sup>. Eles foram identificados de forma mais frequente em portadores de LES, porém os mais altos títulos foram observados em pacientes com síndrome da vasculite urticarial hipocomplementêmica (SVUH), a qual se encontra intimamente relacionada ao LES<sup>(4)</sup>.

Anticorpos anti-C1q têm sido fortemente associados ao envolvimento renal por LES. A principal hipótese para explicar a patogênese dos anticorpos anti-C1q no LES é a de que a doença é exacerbada por um decréscimo na depuração de células apoptóticas. Nesse cenário, seria plausível que a ligação C1q à superfície do corpo apoptótico se tornasse antigênico *per si*, de forma semelhante aos componentes nucleares que não são normalmente expostos ao sistema imune<sup>(5)</sup>. Anticorpos anti-C1q foram isolados de fragmentos de membrana basal glomerular em pacientes com NL proliferativa, e a deposição parecia ocorrer via ligação ao C1q depositado<sup>(6)</sup>. Em recente estudo em murinos, foi demonstrado que a injeção de anti-C1q isolado resultou na deposição glomerular do anticorpo e C1q, bem como influxo leve de neutrófilos, mas não causou dano renal grave. No entanto, quando imunocomplexos foram induzidos por uma pré-injeção de doses nefritogênicas de anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG), houve exacerbação da doença subclínica renal após a injeção de anti-C1q<sup>(7)</sup>. Em estudo prospectivo, Siegert et al.,<sup>(8)</sup> demonstraram uma associação temporal entre a elevação de títulos de IgG anti-C1q e o desenvolvimento de glomerulonefrite proliferativa em portadores de LES, sugerindo que a medida seriada desses anticorpos é um valioso instrumento no manuseio desses pacientes.

A biópsia renal é o padrão-ouro para diagnóstico de NL, porém, por causa das suas possíveis complicações, como hema-

túria, hematoma perirrenal e, mais raramente, a necessidade de nefrectomia para controle do sangramento e até óbito por hemorragia fulminante, tal procedimento não pode ser repetido tão frequentemente. Nesse contexto, a monitoração dos anticorpos anti-C1q pode representar um marcador biológico não invasivo de utilidade no acompanhamento de portadores de LES<sup>(2)</sup>.

O objetivo deste estudo foi verificar associação entre títulos séricos de anti-C1q em portadores de LES quanto à atividade da doença e quanto às suas manifestações clínicas, com ênfase para manifestações renais.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de corte transversal no qual foram incluídos todos os pacientes consecutivamente admitidos no ambulatório de reumatologia do Hospital Santo Antônio com recente diagnóstico de LES quanto à presença ou não de autoanticorpos anti-C1q no soro, manifestações clínicas da doença e atividade de doença medida por meio do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) no período de junho a dezembro de 2012.

Os critérios de exclusão foram pacientes menores que 18 anos e aqueles que não concordaram em participar.

As variáveis de interesse foram: idade; gênero; etnia; creatinina sérica; sumário de urina; proteinúria de 24 horas; histórias de convulsões, psicose, síndrome orgânica cerebral, distúrbios visuais, alterações de pares cranianos, cefaleia, acidente vascular encefálico, vasculite, artrite, miosite, *rash* recente, alopecia, úlceras mucosas, pleurite, pericardite e redução de C3/C4; febre – todas averiguadas na admissão ou nos últimos 10 dias; plaquetopenia; leucopenia e escore de SLEDAI.

Títulos de anti-C1q foram dosados por ELISA (*kits* Diagenics, Milton Keynes, UK<sup>™</sup>) com ponto de corte definido pelo fabricante de 20U/l. Os soros dos pacientes foram coletados na admissão ao ambulatório de reumatologia e 30 dias depois nos casos suspeitos de nefrite em atividade. Os exames foram realizados no laboratório do Departamento de Patologia do Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo (SP).

Os critérios clínicos utilizados para caracterizar NL foram (1) presença de anormalidades ao sumário de urina, como proteinúria de 24 horas > 500mg/24 horas, ou (2) cilindrúria (cilindros granulosos, hemáticos ou leucocitários) ou (3) aumento da creatinina sérica em relação à creatinina imediatamente anterior >50%.

Para análise de dados, utilizou-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0. Para determinar as características clínicas, demográficas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, utilizou-se estatística descritiva. Para determinar associações entre títulos séricos de anti-C1q e manifestações clínicas de lúpus, aplicou-se o teste de Mann Whitney. O coeficiente de Spearman foi aplicado para verificar correlações entre o escore de SLEDAI e títulos de anti-C1q séricos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Santo Antônio (CAAE: 302937512.0.0000.0047). Os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Informado (TCLE).

## RESULTADOS

O grupo de pacientes com LES foi composto por 53 mulheres e 9 homens, com idade mediana de 25 anos, intervalo interquartilico de 7,5 anos, e etnia predominantemente afrodescendente (46; 74,2%). Não apresentaram reação ao anti-C1q 32 (51,6%) pacientes. A mediana do escore de SLEDAI foi de 3, com intervalo interquartilico de 7,5. Os pacientes foram admitidos com mediana de 20mg de prednisona utilizada por dia, com intervalo interquartilico de 22,5; a mediana da dose de cloroquina por dia foi de 250mg, com intervalo interquartilico de 75 (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas basais de portadores de lúpus eritematoso sistêmico (n=62)

Variável	
Idade	25 (7,5)
Gênero feminino	53 (85,5)
Etnia	
Afrodescendente	46 (74,2)
Não-afrodescendente	16 (25,8)
Reagente ao anti-C1q	
Não	32 (51,6)
Sim	30 (48,4)
Escore de SLEDAI	3 (7,5)
Creatinina sérica, mg/dL	0,8 (0,26)
Ureia sérica, mg/dL	21 (12)
AST, U/L	18 (16,35)
ALP, U/L	25 (21,40)
Dose de prednisona/dia (mg)	20 (22,5)
Dose de cloroquina/dia (mg)	250 (75)

\*Variáveis contínuas estão expressas em mediana (intervalo interquartilico) e as categóricas em n absoluto (%).

A febre foi a manifestação clínica observada com maior frequência, estando presente em 40 pacientes (64,5%), seguida pelo eritema cutâneo recente, presente em 28 pacientes (45,2%). A alopecia pôde ser observada em 23 pacientes portadores de LES (37,1%). A artrite em mais de duas articulações, assim como as úlceras mucosas, foram encontradas em 17 pacientes (27,4%). A NL pôde ser observada em 15 pacientes (24,2%). A pleurite foi observada em 12 pacientes (19,4%) e psicose em apenas 2 (3,2%) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Frequências das diversas manifestações clínicas e laboratoriais dos portadores de lúpus erimatoso sistêmico (n=62)

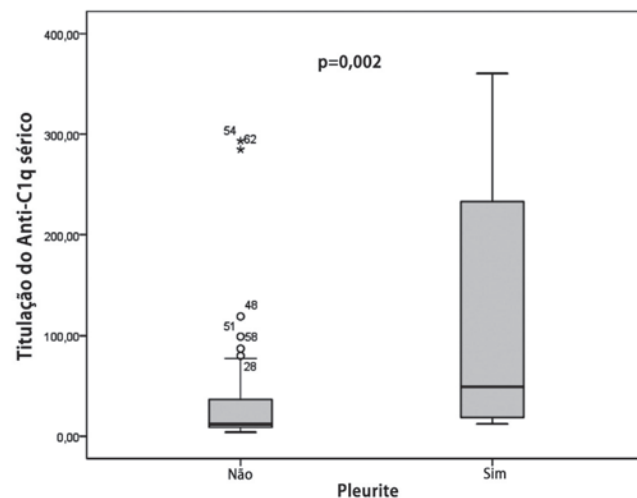
Variável*	Frequência n (%)
Febre	40 (64,5)
Rash cutâneo recente	28 (45,2)
Alopecia	23 (37,1)
Artrite em mais de duas articulações	17 (27,4)
Úlceras mucosas	17 (27,4)
Nefrite	15 (24,2)
Pleurite	12 (19,4)
Psicose	2 (3,2)

No grupo portador de NL (n=15), o resultado do anti-C1q sérico foi positivo em 13 (86,67%) pacientes. Quando analisado o resultado do anti-C1q no grupo sem nefrite (n=47), apenas 12 (25,53%) pacientes apresentaram reação positiva. teste do Qui-quadrado ( $p < 0,001$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Prevalência de Anti-C1q de acordo com presença ou não de nefrite (n=62)

Resultado de anti-C1q sérico	Nefrite	
	Com n (%)	Sem n (%)
Positivo ( $\geq 20$ U/l)	13	12
Negativo ( $< 20$ U/l)	2	35

As titulações de anti-C1q foram comparadas segundo as diversas manifestações clínicas pelo teste de Mann-Whitney e apresentadas em figuras do tipo box plots: 12 (19,4%) pacientes apresentaram pleurite *versus* 50 (80,6%); teste de Mann Whitney,  $p = 0,002$  (Figura 1). Quinze (24,2%) pacientes apresentaram NL *versus* 47 (75,8%); teste de Mann Whitney,  $p = 0,000$  (Figura 2). Quarenta (64,5%) pacientes apresentaram febre *versus* 22 (35,5%); teste de Mann Whitney,  $p = 0,003$  (Figura 3).

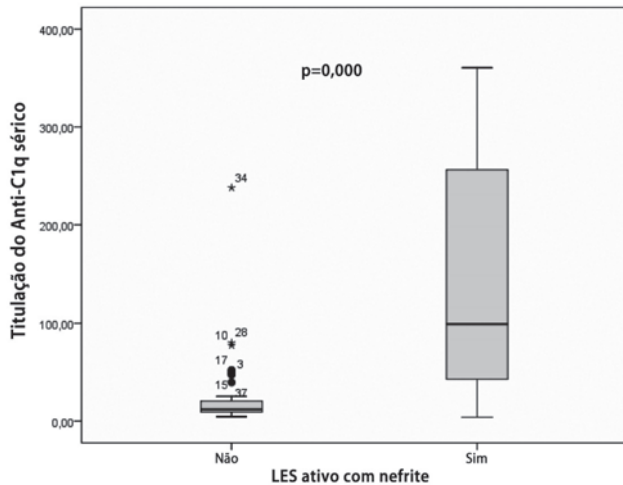


**Figura 1.** Titulação de anticorpo anti-C1q, segundo a presença ou não de pleurite

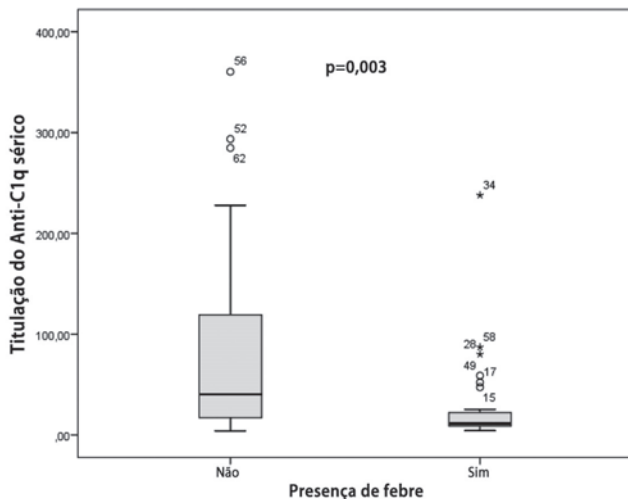
Vinte e oito (45,2%) pacientes apresentaram eritema cutâneo recente *versus* 24 (54,8%); teste de Mann Whitney,  $p = 0,516$  (Figura 4). Vinte e três (37,1%) pacientes apresentaram alopecia *versus* 39 (62,9%); teste de Mann Whitney,  $p = 0,716$ . Dezesete (27,4%) pacientes apresentaram artrite em mais de duas articulações *versus* 45 (72,6%); teste de Mann Whitney,  $p = 0,444$ . Dezesete (27,4%) pacientes apresentaram úlceras mucosas *versus* 45 (72,6%); teste de Mann Whitney,  $p = 0,160$ . Dois (3,2%) pacientes apresentaram psicose *versus* 60 (96,8%); teste de Mann Whitney,  $p = 0,889$ .

Correlação positiva moderada entre o escore de SLEDAI e a titulação do anti-C1q sérico foi encontrada por meio da correlação de Spearman entre as duas variáveis, com rho de +0,4 ( $p = 0,001$ ).

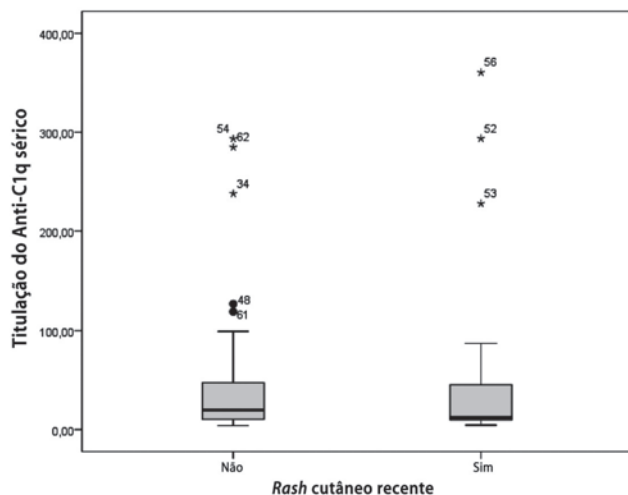




**Figura 2.** Titulação de anticorpo anti-C1q, segundo presença ou não de nefrite lúpica. LES: lúpus erimatoso sistêmico



**Figura 3.** Titulação de anticorpo anti-C1q, segundo presença ou não de febre



**Figura 4.** Titulação de anticorpo anti-C1q, segundo presença ou não de rash cutâneo recente

## DISCUSSÃO

Esta foi uma amostra de portadores de LES de etnia predominantemente afrodescendente. A Região Nordeste do Brasil (particularmente o Estado da Bahia) se caracteriza por forte miscigenação racial<sup>(9)</sup>. Houve predomínio do gênero feminino, de maneira semelhante ao encontrado em outros trabalhos (93,4 a 98,7% do sexo feminino, *versus* 1,3 a 6,6% do sexo masculino)<sup>(10-12)</sup>.

Na presente amostra, 40% dos pacientes apresentaram febre; 45,2% apresentaram eritema cutâneo recente, 27,4% apresentaram artrite em mais de duas articulações e 27,4% apresentaram úlceras mucosas. Em outro estudo, realizado em ambulatório de reumatologia, foi encontrada uma frequência de febre em 29,6% dos pacientes, *rash* cutâneo em 56,8%, artrite em 54,3%, e úlceras mucosas em 39,2%. Uma hipótese para explicar a menor ocorrência de artrite no atual estudo é o fato de ter sido utilizado o critério de acometimento de duas ou mais articulações, contra o envolvimento de apenas uma articulação, no outro estudo. Além disso, o primeiro estudo envolveu a amostra coletada em hospital de clínica geral, o outro estudo foi realizado em ambulatório de especialidade<sup>(13)</sup>.

Diversos estudos demonstram a relação entre NL e presença de anti-C1q, em uma frequência que variou de 59 a 97,4%<sup>(10-13)</sup>. Em nossa amostra, a prevalência de anti-C1q positivo entre os que tiveram nefrite foi de 86,67%.

Títulos de anti-C1q foram mais altos em pacientes portadores de NL quando comparado àqueles sem nefrite (Figura 3), o que sugere associação deste autoanticorpo com a patogênese da NL, justificando a ideia de acompanhamento de indivíduos com títulos crescentes de anti-C1q para a detecção precoce de desenvolvimento de NL, o que tem sido mostrado em estudos prospectivos<sup>(10,11)</sup>.

Esse marcador pode estar associado também a outras manifestações clínicas frequentes, como a febre, ou menos frequentes, como a pleurite. Em outro estudo, os autores encontraram apenas associação com proteinúria, não havendo associação dos títulos de anti-C1q com outras manifestações clínicas<sup>(13)</sup>. Tais diferenças podem decorrer das diferentes características clínicas e demográficas entre as duas amostras. De fato, os anticorpos anti-C1q correlacionam-se a atividade de lúpus de uma maneira geral, uma vez que vários estudos demonstram associação entre títulos de anti-C1q e o escore de SLEDAI<sup>(13,14)</sup>. No presente estudo houve correlação moderada e positiva entre estes últimos: correlação de Spearman: rho=+0,4; p=0,001.

Entretanto, os anticorpos anti-C1q podem estar elevados sem que haja nefrite ou mesmo atividade lúpica (teste falso-positivo). Estudos conduzidos por Marto et al.<sup>(10)</sup>, Trendenlburg et al.<sup>(11)</sup>, Moura et al.<sup>(13)</sup>, e Frémeaux-Bacchi et al.<sup>(15)</sup> sugerem que, na verdade, a ausência de títulos elevados de anti-C1q é que parece descartar a presença de NL.

Como demonstrado por Trendenlburg et al.<sup>(11)</sup> e Moura et al.<sup>(13)</sup>, o valor preditivo negativo desse teste é notoriamente elevado (97,8%<sup>(11)</sup> e 94,59%<sup>(13)</sup>), mas não a especificidade (70,3%<sup>(11)</sup> e 74,47%<sup>(13)</sup>) e nem mesmo a sensibilidade (97,25%<sup>(11)</sup> e 86,66%<sup>(13)</sup>). Tais estudos compararam os títulos de anti-C1q com presença de nefrite comprovada por biópsia e, portanto, caracterizam-se como estudos de diagnóstico.

A importância clínica desses últimos estudos é a de que dificilmente haverá nefrite em caso de anti-C1q negativo. Esse fato pode evitar rebiópsias renais não necessárias, fortalecendo a necessidade de monitorização dos títulos desse anticorpo. Entendendo a NL como uma das mais graves manifestações de atividade lúpica, um teste de alto valor preditivo negativo é muito bem-vindo<sup>(10,11)</sup>.

Uma limitação deste estudo foi o fato de ter um desenho do tipo corte transversal, podendo estabelecer associações, mas não relação de causa e efeito. Ele serve, porém, de base para estudos de coorte futuros sobre o tema. Um ponto forte do estudo, entretanto, está no fato de ter sido encontrada associação de anti-C1q e nefrite em indivíduos de etnia predominantemente afrodescendente, enquanto que a maior parte dos estudos relacionados ao tema envolveram amostras de etnia caucasiana (estudos europeus e norte-americanos).

## CONCLUSÃO

Títulos elevados de anti-C1q se associaram à atividade de lúpus erimatoso sistêmico de maneira geral. As seguintes manifestações clínicas se associaram aos altos títulos de anti-C1q: pleurite, febre e nefrite. A prevalência de anti-C1q positivo no grupo com nefrite foi significativamente maior quando comparada à do grupo sem nefrite. Novos estudos de coorte, envolvendo um maior n amostral, devem ser realizados para esclarecer se existe relação de causa e efeito entre os anticorpos anti-C1q e a ocorrência de nefrite lúpica.

## REFERÊNCIAS

1. Carneiro-Sampaio M, Liphaut BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2008;28 Suppl 1:S34-41.
2. Ward MM. Changes in the incidence of end stage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996-2004. *J Rheumatol*. 2009;36(1):63-7.
3. Agnello V, Koffler D, Eisenberg JW, Winchester RJ, Kundel HG. C1g precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and low molecular weight types. *J Exp Med*. 1971;134(3):228-41.
4. Trendelenburg M, Courvoisier S, Spath PJ, Moll S, Mihatsch M, Itin P, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis or systemic lupus erythematosus? *Am J Kidney Dis*. 1999;34(4):745-51.
5. Pickering MC, Botto M. Are anti-C1q antibodies different from other SLE autoantibodies? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(8):490-3.
6. Mannik M, Wener MH. Antibodies to the collagen-like region of C1q are deposited in renal glomeruli of patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(8):1504-11.
7. Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, Duijs JM, Bajema IM, Prins FA, et al. AntiC1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest*. 2004;114(5):679-88. Comment in: *J Clin Invest*. 2004;114(5):616-9.
8. Siegert CE, Daha MR, Tseng CM, Coremans IE, van Es LA, Breedveld FC. Predictive value of IgG autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(12):851-6.
9. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais. Uma análise das condições de vida da população brasileira [internet]. Brasília: IBGE; 2010. [citado 2012 Nov 1]. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/indicadoresminimos/sinteseindicadores2010/SIS\\_2010.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/indicadoresminimos/sinteseindicadores2010/SIS_2010.pdf)
10. Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E, Hughes GR, Khamashta MA. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):444-8. Comment in: *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):1108.
11. Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Podukova E, Moll S, Regenass S, Frémeaux-Bacchi V, et al. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3115-21.
12. Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, Bianchi L, Gallelli B, Moroni G. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:47-51.
13. Moura CG, Lima I, Barbosa L, Athanazio D, Reis E, Reis M, et al. Anti-C1q Antibodies: Association with nephritis and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Anal*. 2009;23(1):19-23.
14. Horvath L, Czirjak L, Fekete B, Jakab L, Pozsonyi T, Kalabay L, et al. High level of antibodies against C1q are associated with disease activity and nephritis but not with other organs manifestations in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(6):667-72.
15. Frémeaux-Bacchi V, Noel LH, Schifferli JA. No lupus nephritis in the absence of antiC1q autoantibodies? *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(12):2041-3.

# Qualidade das prescrições médicas em um Centro de Saúde Escola da Amazônia Brasileira

## *Quality of medical prescriptions in a School Health Center of the Brazilian Amazon*

Letícia Nobre Lopes<sup>1</sup>, Kamilla Pinheiro Garcia<sup>1</sup>, Luana Guimarães Dias<sup>1</sup>, Luana Raposo Soares<sup>1</sup>, Alane Miranda Leite<sup>1</sup>, José Antônio Cordero da Silva<sup>1,2</sup>

Recebido do Centro de Saúde Escola do Marco – Universidade do Estado do Pará – UEPA.

### RESUMO

**Justificativa:** As falhas devidas à prescrição contribuem significativamente para o índice total de erros de medicações e têm elevado potencial para resultarem em consequências prejudiciais para o paciente. Esse risco aumenta à medida que profissionais não conseguem entender a prescrição; devido à letra ilegível ou à falta de informações necessárias para a correta administração. **Objetivo:** Determinar a qualidade das prescrições médicas em um Centro de Saúde Escola da Amazônia Brasileira no período de agosto e setembro de 2011. **Métodos:** O presente estudo caracteriza-se como clínico e observacional, tendo sido realizado por meio da avaliação da amostra de 360 cópias aleatórias de prescrições manuais de receitas simples, feitas por médicos pertencentes ao quadro de funcionários do Centro de Saúde Escola do Marco, Unidade de Saúde vinculada à Universidade do Estado do Pará, no período de agosto e setembro de 2011. O protocolo de pesquisa teve como base o disposto no Capítulo VI, Artigo 35 da Lei 5.991/1973, a qual padroniza e estabelece os dados imprescindíveis para a boa compreensão de um receituário. Todos os dados obtidos foram analisados estatisticamente através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis com correção pelo método de t-Student. **Resultados:** Constatou-se que 28,92% das prescrições encontravam-se ilegíveis, 91,52% apresentavam abreviaturas e 10,59% apresentavam posologia incompleta. Nenhuma das prescrições apresentava endereço do paciente. **Conclusão:** a qualidade da prescrição médica do Centro de Ensino estudado necessita de melhorias, para que sejam evitados erros de medicação e do processo de assistência à saúde, bem como para que a qualidade de vida dos pacientes possa ser assegurada.

**Descritores:** Erros de medicação; Prescrições de medicamentos; Escrita manual; Garantia da qualidade dos cuidados de saúde; Brasil

### ABSTRACT

**Background:** Failures due to prescription contribute significantly to the total index of errors and medications and they have increased the potential to result in harmful consequences for the patient. This risk increases as professionals cannot understand those prescriptions correctly, due to the letter unreadable or lack of information necessary for the correct administration. **Objective:** To determine the quality of the prescriptions in a School Health Center of the Brazilian Amazon, in the period of August and September of 2011. **Methods:** The study is characterized as observational and clinical, having been performed through the random evaluation of a sample with 360 copies of prescriptions simple recipes, manuals made by doctors belonging to the staff of Centro de Saúde Escola do Marco, during the period of August and September of 2011. The research protocol was based on the provisions of chapter VI, Article 35 of Law 5,991/1973, which standardizes and establishes the data essential for the proper understanding of a prescription pad. All data obtained were analyzed statistically through non-parametric test, Kruskal-Wallis with correction by method of t-Student. **Results:** It was found that 28.92% of prescriptions were unreadable, 91.52% had abbreviations and 10.59% had incomplete posology. None of the prescriptions presented patient's address. **Conclusion:** The quality of prescriptions in this center needs improvements, so that medication errors are avoided and the health care process, as well as the quality of life of patients can be assured.

**Keywords:** Medication errors; Drug prescription; Handwriting; Quality assurance health care; Brazil

1. Universidade do Estado do Pará – UEPA, Belém, PA, Brasil.

2. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – FMUP, Porto, Portugal.

Data de submissão: 17/03/2014 – Data de aceite: 20/03/2014

Conflito de interesses: não há.

### Endereço para correspondência:

José Antônio Cordero da Silva  
Avenida Governador José Malcher, 1.343 – Apto. 1.300  
CEP: 66060-230 – Nazaré, Belém, PA, Brasil  
Tel.: (91) 3225-2051/(91) 8843-4216  
E-mail: corderobel4@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

### INTRODUÇÃO

As reações adversas aos medicamentos estiveram entre as três primeiras causas de morte nos Estados Unidos<sup>(1)</sup>. A prescrição medicamentosa tem papel ímpar na prevenção destes eventos e, atualmente, sabe-se que prescrições ambíguas, ilegíveis ou incompletas, bem como a falta de padronização da nomenclatura de medicamentos prescritos (nome comercial x genérico); uso de abreviaturas e a presença de rasuras são fatores que podem contribuir com os eventos adversos<sup>(2)</sup>.

A falta de informação na prescrição pode interferir com a comunicação entre os profissionais, prejudicando-a e levando a erros de medicação ao paciente<sup>(5)</sup>.

Winterstein et al.,<sup>(4)</sup> mostraram que 72% dos erros de medicação foram iniciados durante a prescrição, seguidos pela administração (15%), dispensação (7%) e transcrição (6%). Erros durante a assistência prestada à saúde da população ocorrem em 14% dos pacientes hospitalizados nos EUA, sendo que os erros de medicação foram responsáveis pela morte de, aproximadamente, 7.000 americanos e por cerca de 30% dos danos ocorridos durante a hospitalização, no ano de 1997<sup>(5,6)</sup>.

Os erros devido à prescrição contribuem significativamente para o índice total de erros de medicação e têm elevado potencial para resultarem em consequências prejudiciais para o paciente. Estima-se que, em cada dez pacientes admitidos em um hospital, um esteja em risco potencial ou efetivo de erro na medicação<sup>(7)</sup>. Esse risco aumenta à medida que profissionais não conseguem entender a prescrição; devido à letra ilegível ou à falta de informações necessárias para a correta administração, a via e a frequência de administração, por exemplo<sup>(8,9)</sup>.

A esse respeito, o *National Coordinating Council for Medication Errors Reporting and Prevention (NCCMERP)* enfatiza que a ilegibilidade das prescrições de medicamentos pode levar o profissional a interpretar de maneira errada a terapêutica desejada e causar danos aos pacientes<sup>(10)</sup>. Assim, é compromisso ético do profissional de Medicina fazer uma prescrição completa, com caligrafia legível e informações claras e compreensíveis por toda a equipe<sup>(11)</sup>, de acordo com o disposto no Capítulo III, artigo 11 do Código de Ética Médica, Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) n.º 1.931/09<sup>(12)</sup>, que afirma ser vedado ao médico “Receitar, atestar ou emitir laudos de forma secreta ou ilegível, sem a devida identificação de seu número de Registro no Conselho Regional de Medicina da sua jurisdição”<sup>(12)</sup>.

De acordo com o capítulo VI, artigo 35 da Lei 5.991/1973 da legislação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA),<sup>(13)</sup> a prescrição hospitalar deve ser legível, clara e completa, apresentando, em geral, o nome, número de registro e leito do cliente, data, nome do medicamento a ser administrado, dosagem, via, frequência e ou horário de administração, duração do tratamento, assinatura legível do médico e o número de seu registro no Conselho de Classe correspondente (CRM). Ainda, as prescrições ambulatoriais devem apresentar o endereço residencial do paciente e do consultório ou residência do prescritor<sup>(13)</sup>.

Apesar disto, é relativamente frequente a falta de informações em prescrições. Segundo o Instituto Americano de Medicina,<sup>(6)</sup> cerca de 44.000 a 98.000 pacientes morrem a cada ano por lesão iatrogênica, sendo o erro na prescrição a causa principal ou que contribui para tal evento. Portanto, o prescritor tem a responsabilidade de elaborar uma prescrição de medicamentos que transmita, de forma completa, as informações para todos os profissionais que utilizarem esse documento<sup>(14)</sup>.

O seguimento dos princípios básicos do relacionamento médico-paciente transmite segurança ao paciente e consequentemente adesão à prescrição médica. É necessária transparência na prescrição, com esclarecimentos e disponibilidade do profissional diante de possíveis reações adversas. A falta de conheci-

mento sobre o medicamento coloca em risco a saúde do paciente e a credibilidade do profissional<sup>(15)</sup>.

## OBJETIVO

Determinar a qualidade das prescrições médicas em um Centro de Saúde Escola da Amazônia Brasileira, no período de agosto e setembro de 2011.

## MÉTODOS

O estudo foi realizado respeitando os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Res. Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96) após aprovação de anteprojeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará (UEPA), autorizado pelo orientador do trabalho, professor José Antônio Cordero da Silva, pelo Responsável da Instituição onde foi realizado o trabalho, e pelos sujeitos da pesquisa, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este estudo não possui conflitos de interesse.

A pesquisa possui caráter clínico e observacional, na qual foram avaliadas as prescrições medicamentosas dispensadas nos meses de agosto a setembro de 2011 no Centro de Saúde Escola do Marco (CSE – Marco), Unidade de Saúde vinculada à Universidade do Estado do Pará, localizado na Av. 25 de setembro, 2558, Bairro do Marco, em Belém do Pará.

O CSE - Marco dispensa, em média, 70 receituários por dia, obtendo assim, cerca de 4200 prescrições nos dois meses que foram avaliados para a realização da pesquisa. Deste universo, foram analisados de forma aleatória 360 receituários, valor este obtido através do cálculo do tamanho de uma amostra para universo menor que 100.000, baseado no Manual de Trabalho Científico do Núcleo de Pesquisa, Extensão e Pós-Graduação em Medicina (NUPEM) da Universidade do Estado do Pará de 2009<sup>(16)</sup>.

Foram utilizados como critérios de inclusão prescrições manuais de receitas simples feitas por médicos pertencentes ao quadro de funcionários do Centro de Saúde Escola do Marco, ou seja, aquelas utilizadas para a prescrição de medicamentos anódinos e de medicamentos de tarja vermelha, com dizeres “Venda sob prescrição médica”, que foram dispensadas aos pacientes atendidos na instituição no período de agosto a setembro de 2011. Foram considerados como critérios de exclusão prescrições de insulina e de antibióticos - por serem prescrições submetidas a controle especial, possuindo padrão de preenchimento diferente do analisado pelo protocolo de pesquisa; receituários prescritos por profissionais não-médicos, como enfermeiros e odontólogos; bem como receitas médicas provenientes de outras instituições.

O Protocolo de Pesquisa teve como base o disposto no Capítulo VI, Artigo 35 da Lei 5.991/1973. Analisou-se se a prescrição foi feita à tinta, em português brasileiro e sem estrangeirismos, por extenso e sem abreviaturas, com nomenclatura oficial, tendo como base a Denominação Comum Brasileira (DBC) e se respeitava o sistema de pesos oficial.



Verificou-se também a presença de nome e endereço do paciente; qual o setor médico de procedência; assinatura do profissional; endereço de seu consultório ou residência; número de inscrição no conselho profissional - presente no carimbo ou escrito à tinta; modo de uso do medicamento - devendo este especificar a via de administração (sendo analisado se a via de administração estava presente e se estava completa - especificando se era de uso interno ou externo e a via propriamente dita), a posologia (considerada apenas quando todos os dados necessários para uma posologia correta estavam presentes) e a forma farmacêutica. Em casos de receitas com prescrição de mais de um medicamento, estando um corretamente prescrito e outro prescrito de forma incorreta ou incompleta, levou-se em consideração a prescrição incorreta ou incompleta.

Em função de seu alto grau de subjetividade e dependência da experiência do avaliador, foi estabelecido um padrão de avaliação mais homogêneo possível, reduzindo aspectos da subjetividade envolvida no julgamento, de acordo com trabalho elaborado por Rosa et al.<sup>(17)</sup>. Quanto à legibilidade, foram adotados pelos pesquisadores os seguintes critérios: legível, se a prescrição permitiu leitura de maneira rápida e sem dificuldade; pouco legível, quando houve dificuldade no momento de leitura, sendo, porém, totalmente compreendida; e ilegível quando uma parte ou toda a prescrição, através de sua letra, não permitiu o entendimento por parte do leitor, sendo, por este motivo, invalidados os itens seguintes do protocolo de pesquisa.

Dos 360 prontuários analisados, foram excluídos 28: sete por não conterem dados essenciais para a execução da pesquisa, como por exemplo, a data da prescrição (crucial para saber se aquela prescrição pertencia aos meses a serem analisados) e o setor médico de procedência; quatro por não pertencerem ao Centro de Saúde Escola do Marco; 16 por serem provenientes do setor de Enfermagem; e uma por ser proveniente do setor de Odontologia.

Os dados foram obtidos a partir de análise das cópias de receitas entregues aos pacientes, que ficam retidas na farmácia do respectivo Centro de Saúde Escola no momento da retirada do medicamento, ficando estas armazenadas em arquivos na farmácia, onde foi realizada a coleta dos dados por parte dos pesquisadores, após autorização da diretoria do CSE – Marco e esclarecimentos e instruções fornecidas pelos farmacêuticos e demais funcionários presentes.

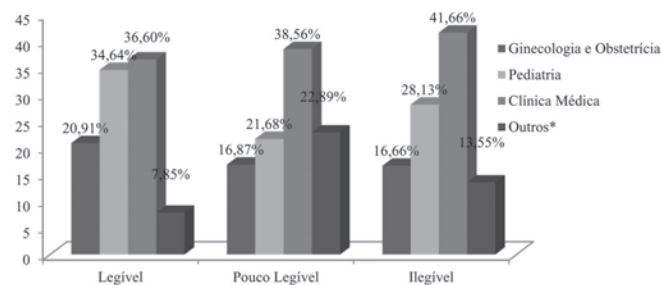
Os resultados obtidos foram agrupados em protocolos e analisados de acordo com a natureza das variáveis. Em seguida, os dados foram avaliados de acordo com a procedência: Ginecologia e Obstetria, Pediatria, Clínica Médica (sendo esses três setores os de maior expressividade na pesquisa, pelo grande número de atendimentos no CSE – Marco) e outros (Cardiologia, Dermatologia, Gastroenterologia, Geriatria, Nefrologia, Otorrinolaringologia, Pneumologia e Triagem Neonatal).

Aplicou-se a análise estatística descritiva através da utilização do método não paramétrico Kruskal-Wallis complementado pelo t-Student, sendo informados os valores percentuais dos dados analisados. Foram utilizados o software Excel 2007, para a confecção de dados e tabelas, e o software BioEstat 5.0, para as aplicações estatísticas.

## RESULTADOS

As prescrições médicas devem conter certos requisitos básicos para uma boa elaboração, tais como: nome do paciente, data, nome do medicamento e assinatura do médico.

O Gráfico 1 apresenta os dados que concernem à legibilidade. Constatou-se na presente pesquisa um total de 28,92% de prescrições ilegíveis, 25% pouco legíveis e 46,08% legíveis.



**Gráfico 1.** Distribuição de acordo com a legibilidade das prescrições médicas realizadas no Centro de Saúde Escola do Marco no período de agosto a setembro de 2011)

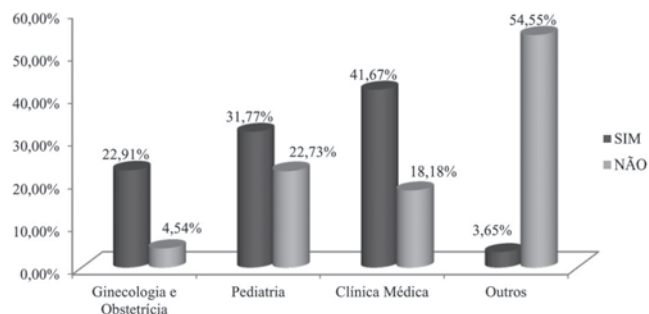
Mastroianni,<sup>(18)</sup> observou uma incidência de 41,2% de receitas ilegíveis em um Hospital no município de Araraquara, discordando do presente estudo, o qual mostrou uma incidência menor de tal erro. No entanto, concorda com Araújo e Uchôa<sup>(19)</sup>, em que a quantidade de receitas legíveis foi maior - 64,47%, que o de ilegíveis - 3,14%, porém este apresenta ocorrência bem menor de receitas ilegíveis quando comparado à presente pesquisa.

Em relação às principais especialidades, a Clínica Médica mostrou maior ilegibilidade, com 41,6% de prescrições ilegíveis, seguida pela Pediatria com 28,13% e pela Ginecologia e Obstetria com 16,66%.

Ainda que com incidência menor na ocorrência de receitas consideradas ilegíveis, tal fato representa um solo fértil para potenciais erros, podendo provocar o que se denomina de iatrogenialigráfica<sup>(20)</sup> e pode ser explicado pela cultura criada em torno da letra de médico<sup>(21)</sup>. Além disso, as prescrições fazem uso de papel carbono, dessa forma, a segunda via pode não apresentar boa resolução provocando dificuldade no entendimento<sup>(21)</sup>.

O Código de Ética Médica, de acordo com o artigo 39 do capítulo 3, diz que é vedado ao médico receitar ou atestar de forma secreta ou ilegível, assim como assinar em branco folhas de receituários, laudos, atestado ou quaisquer outros documentos<sup>(15)</sup>, mesmo assim, o ato de escrever manualmente uma receita de modo incompreensível é um dos erros mais comuns, levando a falhas na comunicação entre o prescritor e aqueles que precisam ler as receitas<sup>(22)</sup>.

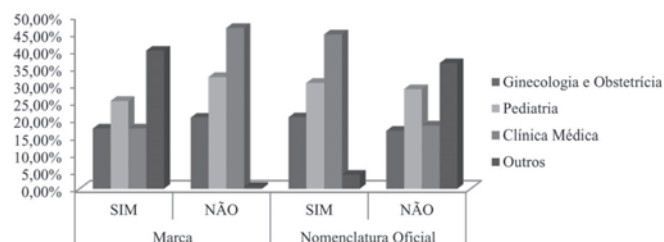
Os resultados encontrados quanto à presença de abreviaturas encontram-se no Gráfico 2. Do total de prescrições, 91,56% apresentava algum tipo de abreviatura, dado este que está em concordância com Oliveira et al.<sup>(23)</sup>, e Gimenes et al.<sup>(24)</sup>, nos quais constataram-se ocorrência de 91,3 e 92,2%, respectivamente, sendo que a presença de tais abreviaturas é apontada como o maior problema nas prescrições das doses, isso porque,



**Gráfico 2.** Distribuição quanto à presença de abreviaturas nas prescrições médicas realizadas no Centro de Saúde Escola do Marco no período de agosto a setembro de 2011)

quando o prescritor não especifica a dosagem requerida em miligramas, por exemplo, optando pela utilização de siglas, corre-se o risco de o paciente receber dose de medicamento diferente da prescrição, uma vez que vários fármacos, a exemplo da Dipirona, apresentam diversas formas farmacêuticas disponíveis no mercado.

Das prescrições analisadas, 20,76% não apresentavam nomenclatura oficial, sendo a Pediatria responsável por 28,79% destas prescrições (Gráfico 3).



**Gráfico 3.** Distribuição por setor, de acordo com a presença de marca e da nomenclatura oficial do medicamento dos medicamentos nas prescrições médicas realizadas no Centro de Saúde Escola do Marco no período de agosto a setembro de 2011)

Este valor discorda dos resultados encontrados por Mastroianni<sup>(18)</sup>, que detectou que no município de Araraquara em 2006, 43,3% das prescrições não apresentavam nomenclatura oficial, discordando também daqueles encontrados por Farias et al.<sup>(25)</sup>, que ao analisarem as prescrições médicas nas Unidades Básicas de Saúde da Família no município de Campina Grande constataram que 15,8% não apresentavam nome genérico.

Esta conduta encontra-se em desacordo com a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999<sup>(26)</sup>, que afirma que, nos serviços públicos, os medicamentos devem ser prescritos, obrigatoriamente, pelo nome genérico. Um dos fatores que influenciam a prescrição médica pelo nome de marca ou fantasia do medicamento é a indústria farmacêutica realizar um forte marketing para o incremento do consumo, além de disponibilizar várias apresentações medicamentosas para o mesmo princípio ativo<sup>(26)</sup>.

Ainda referente ao Gráfico 3, quanto ao nome de marca, esse esteve presente em 20,34% das prescrições analisadas, tendo sido mais prevalente no setor de Pediatria, com índice de 25,34%. Esse resultado discorda daquele encontrado por Araújo e Uchôa<sup>(19)</sup>, que ao analisarem a prescrição de medicamentos em um hospital de ensino constaram a presença do nome comercial em 49,81% das prescrições analisadas.

As vias de administração dos medicamentos são as mais variadas e, por isso, devem ser devidamente especificadas. Um medicamento administrado por uma via inadequada representa uma das principais causas de eventos adversos à medicação, o qual pode gerar graves danos ao paciente e ao profissional (Tabela 1).

No presente estudo, 8,9% ou mais especificamente 21 prescrições não apresentaram a via de administração. Este fato concorda com o encontrado por Silva et al.<sup>(14)</sup>, em que 7,1% também não continham a via de administração.

No que diz respeito à posologia (Tabela 1), esta se encontrava incompleta em 10,59% das prescrições analisadas, tendo sido a Pediatria responsável por 38,46% destas prescrições, discordando dos valores encontrados por Gimenes et al.<sup>(27)</sup>, que ao analisarem a influência da redação da prescrição médica na administração de medicamentos em horários diferentes do prescrito, verificaram que 1,9% das prescrições apresentavam posologia incompleta.

## DISCUSSÃO

Para a adesão ao tratamento, mais importante que saber a finalidade do medicamento prescrito, é ter compreendido corretamente a medicação e sua posologia<sup>(28)</sup>. A ausência do horário de administração na prescrição das doses também pode comprometer a eficácia do regime terapêutico a partir do momento em que as doses poderão ser administradas em intervalos próximos ou muito distantes um do outro, resultando em efeitos tóxicos para o paciente, ou ainda, o medicamento poderá deixar de ser administrado<sup>(25)</sup>. Abramovinius, verificou que, por ausência da informação à respeito da dose, pacientes que usaram posologias

**Tabela 1.** Distribuição segundo a presença das vias de administração do medicamento nas prescrições médicas e presença da posologia correta realizadas no Centro de Saúde Escola do Marco no período de agosto a setembro de 2011)

	Via de administração				Posologia			
	SIM	%	NÃO	%	SIM	%	NÃO	%
Ginecologia e Obstetria	45	21,03	1	3,13	43	20,48	3	11,54
Pediatria	71	33,18	9	28,13	61	29,04	10	38,46
Clínica Médica	81	37,85	7	21,9	82	39,05	6	23,08
Outros	17	7,94	15	46,84	24	11,43	7	26,92
TOTAL	214	100	32	100	210	100	26	100

inferiores de um medicamento incorretamente prescrito não alcançaram as metas farmacoterapêuticas estabelecidas e, em consequência disso, abandonaram o tratamento<sup>(29)</sup>.

## CONCLUSÃO

Desta maneira, conclui-se que a qualidade da prescrição médica do Centro de Ensino estudado necessita de melhorias, para que sejam evitados erros de medicação e do processo de assistência à saúde, bem como para que a qualidade de vida dos pacientes possa ser assegurada.

## REFERÊNCIAS

1. Lazarou J, Pomerans BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5. Comment in: *JAMA*. 1998;280(20):1742-3; author reply 1743-4; *JAMA*. 1998;280(20):1741; author reply 1743-4; *JAMA*. 1998;80(20):1742; author reply 1743-4; *JAMA*. 1998; 279(15):1216-7.
2. Cassiani SH, Freire CC, Gimenes FR. A prescrição médica eletrônica em um hospital universitário: falhas de redação e opiniões de usuários. *Rev Esc Enferm USP*. 2003;37(4):51-60.
3. Silvério MS, Leite IC. Qualidade das prescrições em município de Minas Gerais: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(6):675-80.
4. Winstertein AG, Thomas E, Rosemberg EI, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Kanjanarat P. Nature and causes of clinically significant medication errors in a tertiary care hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(18):1908-16.
5. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Arch Intern Med*. 1999;159(21):2553-60. Comment in: *Arch Intern Med*. 2000;160(11):1700-1.
6. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. *To err is human: building a safer health system*. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
7. Zangwill AB, Bolinger AM, Kamei RK. Reducing prescribing errors through a quiz program for medical residents. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57(15):1396-7.
8. Wislow EH, Nestor VA, Davodoff SK, Thompson PG, Borum JC. Legibility and completeness physician handwritten medication order. *Heart Lung*. 1997;26(2): 158-64. Erratum in: *Heart Lung*. 1997;26(3):203.
9. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*. 1997;277(4):312-7. Comment in: *JAMA*. 1997;277(17):1351; author reply 1353-4; *JAMA*. 1997;277(4):341-2; *JAMA*. 1997;277(17):1351-2; author reply 1353-4.
10. National Coordinating Council for Medication Error Report and Prevention. *Recommendations to Enhance Accuracy of Prescription Writing* [Internet]. Revised 2005. Washington, DC: National Coordinating Council for Medication; 2005 [cited 2011 Jan 21]. Available from: <http://www.nccmerp.org/council/council1996-09-04.htm>
11. Silva AE, Cassiani SH, Miaso AI, Opitz SP. Problemas na comunicação: uma possível causa de erros de medicação. *Acta Paul Enferm*. 2007;20(3):272-6.
12. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nO 1.931, de 17 de setembro de 2009. Aprova o Código de Ética Médica [Internet]. Brasília (DF): CFM; 2009. [cited 2012 Jan 21]. Disponível em: [http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2009/1931\\_2009.htm](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2009/1931_2009.htm)
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 5.591, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências [Internet]. Brasília: ANVISA. [cited 2012 Mar 21]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L5991.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm)
14. Cassiani SH, Teixeira TC, Opitz SP, Linhares JC. O sistema de medicação nos hospitais e sua avaliação por um grupo de profissionais. *Rev Esc Enferm USP*. 2005;39(3):280-7.
15. Conselho Federal de Medicina, Conselho Regional de Medicina da Paraíba. *Manual de orientações básicas para prescrição médica* [Internet]. João Pessoa (PB): Ideia editora; 2009. [cited 2011 Dez 20]. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/REGIONAL/crmpb/manualPrescricao.pdf>
16. Universidade do Estado do Pará. Núcleo de pesquisa, extensão e pós-graduação em Medicina. *Manual do trabalho científico*. 8ª ed. Belém (PA): Elet; 2009.
17. Rosa MB, Perini E, Anacleto TA, Neiva HM, Bogutchi T. Erros na prescrição hospitalar de medicamentos potencialmente perigosos. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(3):490-8.
18. Mastroianni PC. Análise dos aspectos legais das prescrições de medicamentos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2009;30(2):45-8.
19. Araújo PT, Uchôa SA. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos em um hospital de ensino. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(1):1107-14.
20. Cunha GW. Iatrogenia caligráfica: a terrível doença da letra do médico. *Hospital (São Paulo)*. 1986;10(37):17-8.
21. Bruner A, Kasdan M. Handwriting errors: harmful, wasteful and preventable. *J KyMed Assoc*. 2001;99(5):189-92.
22. Martins R. Análise gráfica de receitas médicas: uma contribuição do design da informação para a detecção e prevenção de erros latentes [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2009. [cited 2012 Jul 27]. Disponível em: [http://www.gruponitro.com.br/atendimento-a-profissionais/%23/pdfs/artigos/farmaco\\_vigilancia/analise\\_grafica\\_de\\_receitas\\_medicas.pdf](http://www.gruponitro.com.br/atendimento-a-profissionais/%23/pdfs/artigos/farmaco_vigilancia/analise_grafica_de_receitas_medicas.pdf)
23. Oliveira RC, Camargo AE, Cassiani SH. Estratégias para prevenção de erros de medicação no setor de emergência. *Rev Bras Enferm*. 2005;58(4):399-404.
24. Gimenes FR, Marques TC, Teixeira TC, Mota ML, Silva, AE, Cassiani SH. Medication wrong-route administrations in relation to medical prescriptions. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2011;19(1):11-7.
25. Farias AD, Cardoso MA, Medeiros AC, Belém LF, Simões MO. Indicadores de prescrição médica nas Unidades Básicas de Saúde da Família no município de Campina Grande, PB. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10(2):149-56.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 1999 [cited 2012 Jun 21]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9787.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9787.htm)
27. Gimenes FR, Teixeira TC, Silva AE, Opitz SP, Mota ML, Cassiani SH. Influência da redação da prescrição médica na administração de medicamentos em horários diferentes do prescrito. *Acta Paul Enferm*. 2009;22(4):380-4.
28. Sano PY, Masotti RR, Santos AA, Cordeiro JA. Avaliação do nível de compreensão da prescrição pediátrica. *J Pediatr*. 2002;78(2):140-5.
29. Abramovicius AC. Estudo dos erros de prescrição relacionados aos medicamentos utilizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. [tese]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2007.

# Desenvolvimento de um protótipo de *software* para quantificar a gordura epicárdica em imagens de tomografia computadorizada

## *Development of a software prototype to quantify the epicardial fat in computer tomography images*

Lucas Roberto Kochenborger<sup>1</sup>, Fabio Koehler<sup>1</sup>, Marta Rosecler Bez<sup>1</sup>, Guido Rosito<sup>1</sup>, Cecilia Dias Flores<sup>2</sup>

Recebido da Universidade Feevale.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:** A obesidade é um dos maiores e principais fatores de risco para doenças cardiovasculares. A gordura epicárdica é encontrada em torno das artérias coronárias e do miocárdio. O objetivo deste trabalho foi apresentar um protótipo de *software* capaz de quantificar a gordura em imagens de tomografia computadorizada. Foram encontrados estudos sobre o assunto, porém todos necessitam da interação do usuário. Os resultados foram avaliados positivamente por um cardiologista, que, hoje, delimita manualmente essa membrana. A gordura localizada em torno do coração contribui diretamente para a obstrução das artérias. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, no qual os pacientes receberam aproximadamente 20mg de metoprolol endovenoso, para controle da frequência cardíaca (faixa de 70bpm), e 5mg de dinitrato de isossorbida sublingual, para dilatação e melhor visualização das artérias coronárias. As mesmas imagens foram submetidas a três operadores, sendo um deles cardiologista, para que detectassem, de forma manual, a gordura nas imagens. O comparativo entre o sistema manual e automático foi realizado usando o RUMA, para identificar a validade do experimento automático. **RESULTADO:** O protótipo obteve um percentual médio de 91% de acerto das imagens analisadas. Esse percentual correspondeu à área de gordura encontrada de maneira automática em comparação àquela encontrada por intermédio do processo manual. **CONCLUSÃO:** As reais possibilidades de automatização de processos maçantes na área médica reforçam os resultados positivos obtidos por este trabalho. O sistema deve garantir ao cardiologista ou operador

um tempo mais longo, a ser utilizado em trabalhos que exijam análise e delineamento do problema.

**Descritores:** Informática médica; Processamento de sinais assistido por computador; Gráficos por computador; Tecido adiposo; Pericárdio/fisiopatologia; Tomografia computadorizada por raios X; Fatores de risco

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Obesity is one of the highest and major risk factors among those for cardiovascular diseases. The epicardial fat remains around the coronary arteries and myocardium. The objective of this work was to develop a prototype to quantify the epicardial fat in tomography images. We have found studies that address the topic, but in all of them the user interaction is necessary. The results were evaluated by a cardiologist with extensive experience. The fat localized around the heart directly contributes to bad prognosis. The aim of this study was to develop a prototype for the automatic detection of epicardial fat in computed tomography images. **METHODS:** Retrospective study, in which patients received around 20mg of intravenous metoprolol, for heart rate control (70bpm), and 5mg sublingual isosorbide dinitrate, to dilation and better visualization of the coronary arteries. These images were processed by one cardiologist and by two lay operators, to detect the fat manually. The RUMA method was used to validate the automatic process. **RESULTS:** The prototype achieved an average percentage of 91% correct images analyzed. This percentage corresponded to the area of fat found in an automatic way compared to that found by manual process. **CONCLUSION:** The real possibilities of automation of tiresome processes in the medical field reinforce the positive results obtained in this work. This system must ensure a greater portion of time, that can be used in analysis that require a more critical thinking.

**Keywords:** Medical Informatics; Signal processing, computer-assisted; Computer graphics; Adipose tissue; Pericardium/physiopathology; Tomography, X-ray computed; Risk factors

1. Universidade Feevale, Novo Hamburgo, RS, Brasil.

2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Data de submissão: 25/03/2014 – Data aceite: 28/03/2014

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Lucas Roberto Kochenborger  
Rua Erni Oscar Fauth, 331 – Bairro: Centro  
CEP: 95790-000 – Brochier, RS, Brasil  
E-mail: klucas.roberto@gmail.com

Desenvolvimento de um protótipo de *software* para quantificar a gordura epicárdica

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

### INTRODUÇÃO

Doenças cardíacas causadas pela obstrução das artérias coronárias estão entre as principais causas de morte no mundo



segundo a Organização Mundial da Saúde. A gordura que circunda o coração, também conhecida como gordura pericárdica, contribui diretamente para essa obstrução<sup>(1)</sup>.

Estudos apontam para a importância em diferenciar a gordura epicárdica, localizada entre o miocárdio e o pericárdio, da pericárdica, pois a primeira divide o mesmo suprimento sanguíneo do miocárdio, produzindo substâncias ativas, como mediadores inflamatórios, imunológicos, oxidativos e ácidos graxos, que podem influenciar no desenvolvimento de aterosclerose coronariana<sup>(2-7)</sup>.

Várias técnicas têm produzido insumos para a detecção da gordura epicárdica. É possível destacar, por exemplo, a ecocardiografia<sup>(8)</sup>, a ressonância magnética (RM)<sup>(9)</sup> e a tomografia computadorizada (TC)<sup>(10)</sup>. Entretanto, o processo realizado após a obtenção das imagens é, sobretudo, manual, pois o operador coloca múltiplos pontos para detectar o pericárdio, define os valores de intensidade da gordura (em unidades de Hounsfield – UH), para separá-la das demais estruturas e, após isso, o *software* utilizado calcula seu volume. Devido à grande quantidade de imagens geradas pelo exame de TC, a análise de seus resultados torna-se trabalhosa e mais sujeita a erros.

É possível identificar que o Processamento Digital de Imagens (PDI), normalmente utilizando imagens DICOM, está cada vez mais presente na área médica<sup>(11,12)</sup>, tanto na visualização das imagens, na extração de características como na quantificação de densidades.

Apesar do interesse na identificação da gordura epicárdica e do aumento da utilização de técnicas de PDI na área médica, ainda é difícil realizar tal procedimento de maneira totalmente automática, sem a necessidade de ajustes por parte de algum especialista. Com essa dificuldade em mente, o presente artigo descreveu a construção de um protótipo, com o objetivo principal de quantificar automaticamente a gordura epicárdica.

## MÉTODOS

As imagens utilizadas no estudo foram obtidas retrospectivamente de exames encontrados em bancos de dados de estudos radiológicos, armazenados em Sistemas de Comunicação e Arquivamento de Imagens (PACS, sigla do inglês *Picture Archiving and Communication System*), realizados por um dos autores. As quantificações e análises da gordura epicárdica foram realizadas pelo mesmo autor, com formação e certificação para tomografia.

### Obtenção das imagens

Os pacientes receberam aproximadamente 20mg de metoprolol endovenoso para controle da frequência cardíaca, que é em torno de 70bpm, e 5mg de dinitrato de isossorbida sublingual, para dilatação e melhor visualização das artérias coronárias. Na análise angiográfica, utilizaram-se aquisição helicoidal e sincronização eletrocardiográfica retrospectiva com 0,625mm de colimação durante a injeção de 80mL de contraste iodado não iônico com fluxo de 5,0mL/s. Foram reconstruídas 20 fases cardíacas, sendo selecionada a que apresentava o menor grau de movimento cardíaco no nível das artérias coronárias. Para a análise,

utilizaram-se imagens axiais fontes, em *workstation* ADW 4.3 (GE Healthcare, EUA).

## Desenvolvimento do protótipo

O *software* desenvolvido se destina a imagens no padrão DICOM e também de TC com contraste, o que, apesar de ser o grande diferencial desse para os demais estudos já realizados, é um fator que aumenta a dificuldade do mesmo.

É comum ver especialistas usando, como método para quantificar essa gordura, a seleção de pontos de referência na camada do pericárdio, seguida por uma interpolação automática do sistema entre esses pontos. Porém, isso pode apresentar um grande problema, quando o processo é realizado por mais de um especialista sobre a mesma imagem, podendo os resultados obtidos divergirem muito. Um processo automático ou semiautomático ajuda a diminuir essas divergências.

Outro ponto a ressaltar refere-se ao tempo gasto pelo especialista marcando muitos pontos em diversas imagens. Essa é uma das principais vantagens em se ter um processo automático.

Para o desenvolvimento desse estudo, foi utilizada a linguagem de programação Java, por ser de fácil interpretação e com enorme potencial de processamento para lidar com Processamento Digital de Imagens PDI.

*Visualization Toolkit* (VTK), *Insight Segmentation and Registration Toolkit* (ITK) e *Java Advanced Imaging* (JAI) foram as principais bibliotecas analisadas para auxiliar no desenvolvimento do estudo. ITK e VTK se mostraram mais úteis, por serem poderosas quando se trabalha com imagens médicas; porém, existe a limitação de que ambas foram desenvolvidas em C++ e o Wrapp para Java não contém todas as funcionalidades.

Diante dessa situação e do fato de que não foram usados muitos processos comumente utilizados em PDI, foi analisada a biblioteca *open-source* do *software* ImageJ, desenvolvido por *National Institutes of Health* (NIH), que, assim como as outras bibliotecas estudadas, possui tratamento e possibilidade de trabalhar com imagens DICOM. Essa biblioteca mostrou-se uma ferramenta útil e poderosa, por ser compatível com uma série de *plugins* para a realização de testes, bem como a criação de *plugins* ser facilitada. A biblioteca utiliza a linguagem Java, o que foi outro importante fator que implicou em sua escolha, pois ela ofereceu total compatibilidade com o protótipo.

### O *software* ImageJ

O ImageJ<sup>(13)</sup> é um *software* de domínio público, desenvolvido em Java, destinado à análise e ao processamento de imagens, inspirado pelo NIH Image para Macintosh. Com ele, é possível trabalhar com muitas extensões de imagens, incluindo DICOM, que são as imagens utilizadas neste estudo.

O ImageJ também possui ferramentas para calcular a área e o perímetro, após ter a região de interesse definida. Além da gama de funções que o *software* proporciona, um dos pontos mais importantes é a sua arquitetura aberta, que resulta em uma grande quantidade de *plugins* desenvolvidos para o mesmo, como é o caso do ABSnake<sup>(14,15)</sup>, utilizado neste estudo.

O ImageJ se mostrou adequado para que esse protótipo fosse desenvolvido em forma de *plugin*, aproveitando, assim, as facilidades de uso e funções já amplamente testadas.

### Segmentação do coração

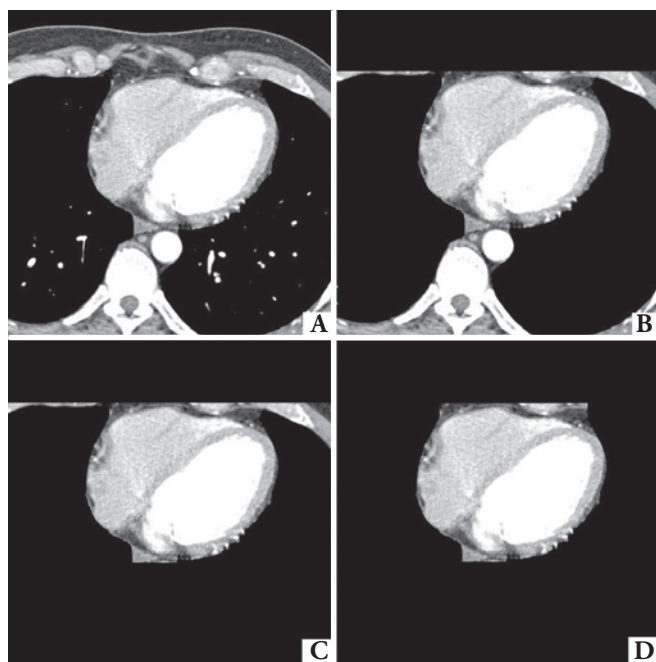
O processamento foi iniciado com o profissional definindo a imagem inicial (por exemplo: limite inferior do coração) e final (por exemplo: limite superior), de modo que o coração possa ser visualizado. A primeira foi identificada quando o esôfago foi detectado e a segunda quando ocorreu a divisão da artéria pulmonar.

Após a definição das imagens, o processo para a detecção da gordura epicárdica foi iniciado. A primeira fase do processo de detecção da imagem foi responsável por segmentar a cavidade cardíaca, gerando, como resultado, imagens contendo apenas o coração e a gordura contornando o mesmo (por exemplo: gordura pericárdica e epicárdica). A segunda fase segmentou a gordura epicárdica do restante das estruturas.

A segmentação teve início identificando as regiões correspondentes aos pulmões (Figura 1B). Para isso, foi realizado um *threshold* com valores inferiores a -200UH. As regiões encontradas foram removidas da imagem, assim como as superiores ao ponto mais alto dos pulmões.

Posteriormente, o objetivo foi segmentar a parte inferior do coração, utilizando, como parâmetro de referência, o limite superior da aorta descendente (Figura 1C). Esse processo foi realizado identificando-se a maior estrutura circular na parte inferior da imagem.

Nesse ponto do processo, a segmentação do coração, juntamente da gordura que o envolvia, foi finalizada. O próximo



**Figura 1.** (A) Imagem original; (B) segmentação dos pulmões e início da segmentação superior; (C) segmentação da aorta e região inferior; (D) coração segmentado

passo consistiu na separação da gordura pericárdica da gordura epicárdica.

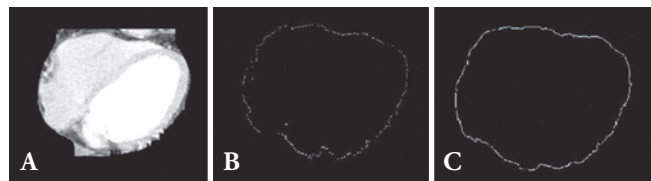
### Segmentação do pericárdio

A segmentação do pericárdio iniciou com a detecção dos pontos principais, considerados borda. Para isso, foram disparados raios do centro da imagem até a extremidade dela, verificando o ponto com o maior valor em UH e fazendo uma média com os cinco pontos encontrados nos ângulos anteriores e posteriores. Caso o valor do ponto encontrado para o pericárdio no raio estivesse num desvio padrão com os cinco raios anteriores e posteriores, foi considerado borda; caso contrário, foi identificado o ponto com o menor desvio padrão.

Posteriormente, foi realizado um processo de interpolação entre os pontos encontrados, seguido pelas técnicas de dilatação e erosão. Na imagem resultante, foram utilizadas as técnicas de afinamento de bordas e remoção de ruídos.

Após, foi realizado um novo processo de interpolação, similar ao apresentado anteriormente. Porém, enquanto aquele procurava o ponto mais próximo e o interpola, este foi dividido em quatro etapas: uma para a parte superior, que abrangia o primeiro ponto em *y* diferente de preto e inseria pontos entre este e o próximo ponto em *X* que encontrasse; o mesmo foi feito para a parte inferior e as laterais.

Para eliminar falhas no contorno do pericárdio, foi utilizada a técnica de *Snakes*. Para realizar este processo foi utilizado um *plugin* do ImageJ conhecido como ABSnake e o resultado pode ser visto na Figura 2.



**Figura 2.** (A) Coração segmentado; (B) pontos correspondentes ao pericárdio; (C) pericárdio após a aplicação da técnica de *Snakes*

### Segmentação e quantificação da gordura epicárdica

Após a segmentação da área cardíaca e a identificação do pericárdio, foi necessário unir os dois resultados e processar apenas a gordura epicárdica. Para isso, a imagem com apenas o pericárdio (Figura 3B) foi processada em primeiro plano, e o resultado foi aplicado à imagem, com a área cardíaca segmentada (Figura 3C). Na primeira, foram percorridos os eixos *X* e *Y* em busca dos *pixels* correspondentes ao pericárdio. Quando algum fosse encontrado, sua posição era transferida para a segunda imagem, e todo o eixo *Y* ou *X* até esse ponto foi removido da imagem, eliminando, assim, o que estivesse fora do limite definido pelo pericárdio.

Com a gordura pericárdica removida, foi preciso remover o músculo cardíaco. Esse processo foi iniciado com a realização de um *threshold*, utilizando valores maiores que -29UH e, logo



**Figura 3.** (A) Coração segmentado; (B) pericárdio segmentado; (C) gordura epicárdica segmentada

após, foi utilizada a funcionalidade de Crescimento por Regiões (CR) do ImageJ para segmentar e remover as regiões, de acordo com a intensidade definida no *threshold*.

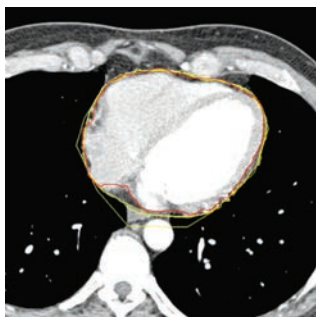
A Figura 3C demonstra a gordura epicárdica encontrada, com isso, o próximo passo do processo é a sua mensuração. Inicialmente, é aplicado um *threshold* com os valores correspondentes a gordura, ou seja, -190 e -30 UH. Logo após, é utilizada a funcionalidade de CR para a segmentação das regiões e quantificação da área das mesmas. Subsequentemente, para o cálculo do volume, é utilizado o atributo *SliceThickness* (por exemplo: profundidade do corte da imagem), contido na imagem DICOM. Com isso, o volume total de gordura epicárdica contido em cada imagem, corresponde ao valor da área multiplicado pelo *SliceThickness*.

## RESULTADOS

Para a validação dos resultados obtidos, foi realizada, inicialmente, uma avaliação qualitativa das imagens processadas, seguida de uma avaliação quantitativa dos valores encontrados. Como parâmetro de comparação, três operadores, sendo um deles um cardiologista, realizaram a segmentação e a quantificação da gordura epicárdica de maneira manual, utilizando o *software* ImageJ.

### Avaliação qualitativa

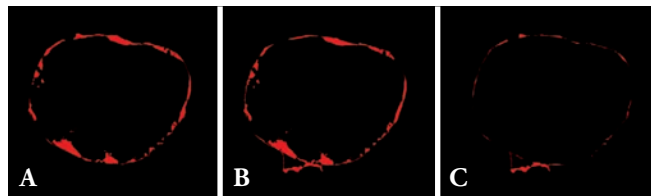
Na Figura 4 foram sobrepostos os três contornos definidos manualmente (linhas amarelas) e o contorno definido automaticamente (linha vermelha). É possível visualizar a dificuldade em demarcar a região de interesse (pericárdio) para a detecção da gordura epicárdica, pois, mesmo definindo manualmente, há diferenças entre os operadores.



**Figura 4.** Contorno do pericárdio. Manual (amarelo) versus automático (vermelho)

Nas Figura 5A e 5B é apresentada a comparação entre dois operadores e a gordura resultante da diferença das duas segmentações (Figura 5C).

A Figura 6, a comparação é entre um operador (Figura 6A) e o método automático (Figura 6B), tendo como resultado uma imagem que contém uma área de gordura sem muitas discrepâncias com a do resultado entre as segmentações manuais.



**Figura 5.** (A) Segmentação da gordura pelo operador 1; (B) segmentação da gordura pelo operador 2; (C) diferença entre (A) e (B)



**Figura 6.** (A) Segmentação da gordura pelo operador 1; (B) segmentação da gordura pelo método automático; (C) diferença entre (A) e (B)

Essas pequenas diferenças ocorrem em razão da dificuldade em visualizar o pericárdio, tornando algumas demarcações subjetivas e mais sujeitas a falhas. Quando há esse tipo de subjetividade, o método automático se sobressai, pois, uma vez validado e comprovado o resultado, o mesmo executará sempre o mesmo algoritmo para processar as imagens.

### Avaliação quantitativa

Após a avaliação qualitativa, foi realizada uma avaliação quantitativa dos resultados. Para isso, foram utilizadas as demarcações manuais do pericárdio realizadas pelos três operadores. Na Tabela 1, é possível visualizar os valores obtidos, medindo as superfícies das regiões identificadas como gordura epicárdica, os valores de desvio, comparando cada operador com o resultado do método automático. Foi calculada também a medida de exatidão final relativa (RUMA, sigla do inglês *Relative Ultimate Measurement Accuracy*)<sup>(16)</sup>, para mensurar a diferença entre os operadores e o resultado obtido automaticamente. Por fim, foi obtido o percentual de acerto para cada imagem.

## DISCUSSÃO

Por meio deste estudo, ficou evidente a importância da informática, quando utilizada em conjunto com a medicina. A

**Tabela 1.** Valores de área obtidos manualmente e automaticamente

Imagem	Área da gordura (mm <sup>2</sup> )				DE= OPx - AUT		
	OP1	OP2	OP3	AUT	DE1= OP1 - AUT	DE2= OP2 - AUT	DE3= OP3 - AUT
1	448,47	414,313	410,805	405,266	43,20	9,05	5,54
2	515,121	516,414	562,756	554,633	39,51	38,22	8,12
3	514,014	515,675	571,619	542,816	28,80	27,14	28,80
4	495,366	450,316	559,987	542,632	47,27	92,32	17,36
5	465,456	432,591	514,014	538,754	73,30	106,16	24,74
6	433,699	420,59	475,426	522,507	88,81	101,92	47,08
7	585,097	526,199	540,601	591,928	6,83	65,73	51,33
8	612,238	579,927	550,017	598,759	13,48	18,83	48,74
9	630,885	635,132	565,895	658,026	27,14	22,89	92,13
10	725,97	723,57	653,964	682,213	43,76	41,36	28,25
11	643,625	672,058	733,54	703,261	59,64	31,20	30,28
12	689,598	677,597	810,716	767,328	77,73	89,73	43,39
13	691,998	715,446	785,606	797,238	105,24	81,79	11,63
Imagem	RUMA=(DE/OPx) * 100			% AC=100 - RUx			
	RUMA1= (DE1/OP1) * 100	RUMA2= (DE2/OP2) * 100	RUMA3= (DE3/OP3) * 100	AC1=100 - RUMA1	AC2=100 - RUMA2	AC3=100 - RUMA3	
1	9,63	2,18	1,35	90,37	97,82	98,65	
2	7,67	7,40	1,44	92,33	92,60	98,56	
3	5,60	5,26	5,04	94,40	94,74	94,96	
4	9,54	20,50	3,10	90,46	79,50	96,90	
5	15,75	24,54	4,81	84,25	75,46	95,19	
6	20,48	24,23	9,90	79,52	75,77	90,10	
7	1,17	12,49	9,49	98,83	87,51	90,51	
8	2,20	3,25	8,86	97,80	96,75	91,14	
9	4,30	3,60	16,28	95,70	96,40	83,72	
10	6,03	5,72	4,32	93,97	94,28	95,68	
11	9,27	4,64	4,13	90,73	95,36	95,87	
12	11,27	13,24	5,35	88,73	86,76	94,65	
13	15,21	11,43	1,48	84,79	88,57	98,52	
Totalizadores							
Área							
	OP1 versus AUT	OP2 versus AUT	OP3 versus AUT				
DE	50,36	55,87	OP2 versus AUT				
RUMA	9,09	10,65	5,81				
% AC	90,91	89,35	94,19				

OP: operador; AUT: automático; DE: desvio; RUMA: *Relative Ultimate Measurement Accuracy*; AC: acerto.

união dessas duas áreas tem os requisitos fundamentais para se tornar um sucesso maior a cada dia.

É importante quantificar a gordura epicárdica, pois essa informação pode se tornar uma grande aliada na prevenção de doenças cardiovasculares, porém, sob a ótica da informática, temos a dificuldade em separar a gordura epicárdica da pericárdica.

Um dos pontos a serem ressaltados é que este estudo, diferentemente dos comumente encontrados, utiliza TC com contraste.

Para servir de apoio a este projeto, técnicas de PDI já utilizadas em outros projetos foram estudadas, para que pudessem ser analisadas e partirmos das boas práticas já usadas e também aprender com os erros já cometidos em outros projetos.



Na realização dos testes, vimos que são de extrema importância as técnicas mais comuns de PDI para o desenvolvimento de uma técnica para a detecção do pericárdio. O *software ImageJ* se mostrou um aliado para o projeto, podendo, com a ajuda deste, termos a garantia e a qualidade de um *software* que já possui mais de 15 anos de uso.

O protótipo não se mostrou tão eficiente em imagens que não possuem a membrana do pericárdio bem definida, ficando assim esse item como uma possível melhoria a ser desenvolvida.

O desenvolvimento desse *software* também pode auxiliar a quantificar a calcificação presente nas artérias coronárias – calcificação esta que provoca sua própria obstrução, sendo a visualização dessas obstruções um dos principais motivos para os especialistas optarem por TC com contraste.

Os resultados obtidos demonstram que o *software* desenvolvido para obter o volume de gordura epicárdica em TC é viável, prático e acurado.

Devido a ser atualmente uma técnica que consome um tempo elevado para ser realizada, programas que realizem a tarefa de forma automática são extremamente valorizados. Em outras situações, como o cálculo do escore de cálcio nas coronárias, programas já estão em adiantado nível de desenvolvimento.

As gorduras epicárdica e torácica têm associação com vários fatores de risco cardiovascular, incluindo lipídios e marcadores inflamatórios. Além disso, a utilidade da mensuração da gordura pericárdica pode adicionar valor prognóstico ao já consagrado método de índice de cálcio coronário.

O programa automático desenvolvido para obtenção do volume de gordura epicárdica demonstrou ser de simples obtenção e similar ao obtido com os métodos convencionais de imagens de TC. Estudos para aumentar a simplicidade e a acurácia do método devem ser desenvolvidos para sua utilidade na prática clínica. Dessa forma, em breve, estará disponível uma maneira de prever o risco cardiovascular que acrescentará informações comparando aos disponíveis atualmente.

## CONCLUSÃO

Doenças cardíacas estão constantemente entre as principais causas de morte no mundo. Existem, atualmente, problemas na identificação da gordura pericárdica em imagens de tomografia computadorizada. Dentre estes, estão: a demora em demarcar os pontos em imagens para indicar a membrana pericárdica, a fadiga do operador e a imprecisão na marcação dos pontos na membrana.

No presente estudo, foi desenvolvido um protótipo de *software* capaz de quantificar a gordura epicárdica. O *software* foi validado com imagens obtidas por meio de tomografia computadorizada. Na validação, três operadores demarcaram, de forma manual, os pontos em imagens, quantificando a gordura das mesmas. Os valores foram comparados aos resultados obtidos do *software* automático, obtendo um percentual de acerto médio de 91%.

Testes devem ser realizados com mais imagens e outros operadores, a fim de se encontrarem os pontos ainda não identificados, buscando a eficiência e eficácia do *software*.

## REFERÊNCIAS

1. Clément K, Basdevant A, Dutor A. Weight of pericardial fat on coronaropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(5):615-6. Comment in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(5):774-80.
2. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Heart Study Circulation.* 2008;117(5):605-13.
3. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med.* 2006;355(8):763-78. Comment in: *N Engl J Med.* 2006;355(8):758-60; *Curr Hypertens Rep.* 2007;9(1):5-6; *N Engl J Med.* 2006;355(25):2700; author reply 2700-1.
4. McGavock JM, Victor RG, Unger RH, Szczepaniak LS; American College of Physicians and the American Physiological Society. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med.* 2006;144(7):517-24. Comment in: *Ann Intern Med.* 2006;145(7):553-4; author reply 555; *Ann Intern Med.* 2006;145(7):554; author reply 555.
5. Batty GD, Kivimaki M, Smith GD, Marmot MG, Shipley MJ. Obesity and overweight in relation to mortality in men with and without type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: the original Whitehall Study. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2388-91.
6. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2(10):536-43.
7. Dey D, Wong ND, Tamarapoo B, Nakazato R, Gransar H, Cheng VY, et al. Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and Metabolic Syndrome. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):136-41.
8. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11(2):304-10.
9. Kessels K, Cramer MJ, Velthuis B. Epicardial adipose tissue imaged by magnetic resonance imaging: an important risk marker of cardiovascular disease. *Heart.* 2006;92(7):962.
10. Coppini G, Favilla R, Marraccini P, Moroni D, Pieri G. Quantification of Epicardial Fat by Cardiac CT Imaging. *Open Med Inform J.* 2010;4:126-35.
11. Pednekar A, Bandekar AN, Kakadiaris IA, Naghavi M. Automatic segmentation of abdominal fat from CT data. In: 7th IEEE Workshop on Applications of Computer Vision/IEEE Workshop on Motion and Video Computing (WACV/MOTION 2005). Breckenridge, CO, USA 2005; pp. 308-15.
12. Barbosa JG, Figueiredo B, Bettencourt N, Tavares JM. Towards automatic quantification of the epicardial fat in non contrasted CT images. *Em Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2011;14(10):905-14.
13. National Institute of Health. ImageJ. Image Processing and Analysis in Java. Documentation [Internet]. Bethesda, NIH. [cited 2012 Oct 24]. Available from: <http://rsbweb.nih.gov/ij/docs/index.html>
14. Andreyva P, Boudierb T. Adaptive active contours (snakes) for the segmentation of complex structures in biological images [Internet]. Paris: Institut National de la Recherche Agronomique; 2006. [cited 2013 May 26]. Available from: [http://imagejdocu.tudor.lu/lib/exe/fetch.php?media=plugin:segmentation:active\\_contour:absnake.pdf](http://imagejdocu.tudor.lu/lib/exe/fetch.php?media=plugin:segmentation:active_contour:absnake.pdf)
15. Absnake. Active contour (Snake). Semi-automatic segmentation by active contours [Internet]. [cited 2013 May 26]. Available from: [http://imagejdocu.tudor.lu/doku.php?id=plugin:segmentation:active\\_contour:start](http://imagejdocu.tudor.lu/doku.php?id=plugin:segmentation:active_contour:start)
16. Zhang YJ, Gerbrands JJ. Objective and quantitative segmentation evaluation and comparison. *J Signal Proc Arch.* 1994;39(1-2):43-54.

# Pseudolinfoma cutâneo: relato de caso

## *Cutaneous pseudolymphoma: case report*

Mauricio Felippi de Sá Marchi<sup>1</sup>, João Carlos Domiciano da Silva<sup>1</sup>, Alysson Rafael Fabris<sup>2</sup>, Karla Patrícia Casemiro<sup>3</sup>, Joice Fátima de Sá<sup>4</sup>, Rodrigo Kraft Rovere<sup>5</sup>

Recebido do Hospital Santo Antônio, Blumenau, SC, Brasil.

### RESUMO

Os pseudolinfomas cutâneos representam um grupo heterogêneo de reações linfoproliferativas benignas que podem simular clínica e histologicamente linfomas cutâneos. O objetivo deste estudo foi relatar a apresentação anatomoclínica de um caso de pseudolinfoma cutâneo para o aperfeiçoamento do seu diagnóstico diferencial com linfomas cutâneos. Paciente do gênero masculino, 66 anos procurou atendimento médico relatando história de nódulos em região superior do dorso há seis anos. Ao exame físico foram observados sete nódulos com aproximadamente 0,5 cm de diâmetro e sem sinais de linfonodomegalias. A biópsia de pele mostrava um denso infiltrado de linfócitos e histiócitos na derme. A análise imuno-histoquímica revelou uma população mista de linfócitos B (CD 20) e linfócitos T (CD 3). O diagnóstico diferencial entre as lesões benignas e malignas é a principal prioridade nesses casos. Tanto o pseudolinfoma, quanto o linfoma cutâneo se manifestam como nódulos solitários, pápulas e placas decorrentes de infiltração linfocitária. Para o diagnóstico diferencial, estão indicadas a avaliação imuno-histoquímica e técnicas de biologia molecular.

**Descritores:** Pseudolinfoma; Diagnóstico diferencial; Transtornos linfoproliferativos; Imunohistoquímica; Humanos; Masculino; Idoso; Relatos de casos

### ABSTRACT

Cutaneous pseudolymphoma represents heterogeneous groups of benign lymphoproliferative reactions that may simulate clinically

and histologically cutaneous lymphomas. The aim of this study was to report a case of cutaneous pseudolymphoma. Male patient, 66-year-old, came to us reporting a 6-year history of nodules on the upper back. On physical examination we noticed 7 nodules with 0.5 cm of diameter and no sign of adenopathy. The skin biopsy showed a dense infiltrate of lymphocytes and histiocytes in the dermis. The immunohistochemical analysis revealed a mixed population of B lymphocytes (CD 20) and T lymphocytes (CD 3). Differential diagnosis between benign and malignant lesions is the main concern in these cases. In some cases, pseudolymphoma manifests as solitary nodules, papules and plaques that are clinically indistinguishable from cutaneous lymphomas. The differentiation process can be further facilitated by immunohistochemical and molecular biological techniques.

**Keywords:** Pseudolymphoma; Diagnosis, differential; Lymphoproliferative disorders; Immunohistochemistry; Humans; Male; Aged; Case reports

### INTRODUÇÃO

A hiperplasia linfocítica cutânea ou pseudolinfoma cutâneo (PLC) são termos utilizados para descrever um grupo heterogêneo de reações linfoproliferativas cutâneas benignas constituídas por células B e T, que podem simular linfomas clínica ou histologicamente<sup>(1-4)</sup>. O PLC é observado principalmente em adultos e é um pouco mais comum nas mulheres do que nos homens<sup>(1,5)</sup>.

Clinicamente o PLC se manifesta através de pápulas, placas ou nódulos solitários, em geral na face ou dorso, associadas a um trauma, picadas de insetos ou algum outro estímulo indeterminado<sup>(2,5)</sup>.

A diferenciação do PLC, com neoplasias malignas, como o linfoma cutâneo de células T, linfoma cutâneo de células B ou a micose fungoide, pode ser extremamente difícil e deve basear-se na combinação de fatores clínicos e histopatológicos e imuno-histoquímicos<sup>(1)</sup>.

Considerando o desafio e a importância do diagnóstico diferencial, o objetivo deste estudo foi relatar o caso de um paciente com pseudolinfoma cutâneo.

### RELATO DO CASO

Paciente do gênero masculino, 66 anos, aposentado, foi encaminhado ao serviço de Hematologia do Hospital Santo Antônio com histórico de lesões papulares e pruriginosas em dorso há seis anos. Relatou que já realizou consultas com múltiplos dermatolo-

1. Universidade Regional de Blumenau, Blumenau, SC, Brasil.
2. Hospital Santo Antônio, Blumenau, SC, Brasil.
3. Clínica Privada, Brusque, SC, Brasil.
4. Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Hospital Santo Antônio, Blumenau, SC, Brasil.

Data de submissão: 18/02/2013 – Data de aceite: 02/07/2013.

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Rodrigo Kraft Rovere  
Hospital Santo Antônio  
Rua Itajaí, 545  
CEP: 89050-100 – Blumenau, SC, Brasil  
E-mail: rodrigorovere@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

logistas e clínicos gerais sem que houvesse sido estabelecido um diagnóstico. Referiu prévias excisões das lesões, com recidivas e aumento no número das mesmas, após esses procedimentos. O paciente relatou prurido intermitente, com piora no verão. Histórico de hipertensão e diabético tipo II, em uso de glimepirida (4mg), cloridrato de metformina (1g), epressin (enalapril 20mg + hidroclorotiazida 12,5mg), sinvastatina (40mg) e lipidil (fenofibrato micronizado) 200mg. Negava tratamento com fármacos tópicos.

Ao exame físico, sete nódulos eritematosos, por vezes violáceos, com consistência firme, diâmetro aproximado de 0,5cm localizados no dorso (Figuras 1 e 2). Não foram observados sinais de linfonodomegalias.

O exame histopatológico evidenciou derme com denso infiltrado linfo-histiocitário de padrão nodular, sem atipias evidentes, sem epidermotropismo (Figuras 3 e 4). Estudos imuno-

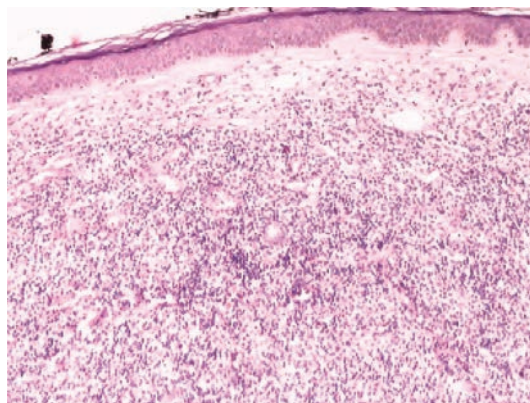


**Figura 1.** Nódulos eritemato-violáceos com diâmetro aproximado de 0,5cm, aglomerados em áreas cicatriciais decorrentes de excisões prévias, localizados na região superior do dorso

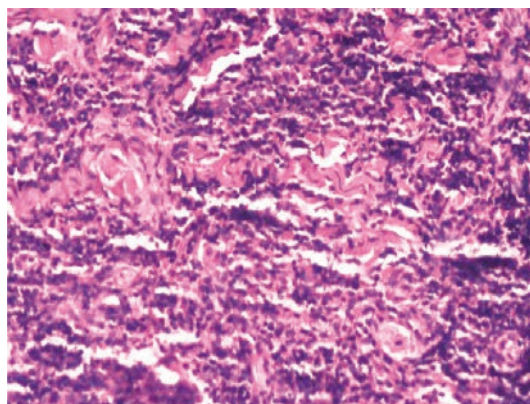


**Figura 2.** Região superior do dorso, onde se pode observar a localização dos nódulos e áreas de excisões prévias

histoquímicos (Tabela 1) identificaram uma população mista de linfócitos B (CD20+) e T (CD3+).



**Figura 3.** Denso infiltrado linfocitário de padrão nodular na derme, sem epidermotropismo (HE x 50)



**Figura 4.** Detalhe do exame histopatológico da lesão, evidenciando infiltrado linfocitário monomórfico na derme (HE x200)

**Tabela 1.** Painel imuno-histoquímico

Anticorpos	Resultados
Ki-67	Positivo (30%)
CD10: antígeno comum da leucemia linfóide aguda	Negativo
CD20: antígeno de linfócitos B	Positivo
CD3: receptor de linfócitos T	Positivo
CD30: Ki-1	Negativo
CD68: proteína lisossomal (macrófagos)	Positivo
Proteína S-100	Negativo
Antígeno do melanoma reconhecido por células T (Melan A/MART-1)	Negativo

## DISCUSSÃO

Embora tradicionalmente divididos em exclusivos de células T ou células B, a grande maioria dos PLC consistem em mis-



turas dessas células combinadas a histiócitos e, ocasionalmente, plasmócitos e eosinófilos<sup>(1-6)</sup>. Histologicamente, caracterizam-se por infiltrado misto na derme papilar e reticular, nodular ou difusamente<sup>(2,4,5)</sup>. A presença dos histiócitos pode ser confirmada através da expressão de CD68<sup>(7,8)</sup>.

A epiderme geralmente se encontra normal ou pouco alterada<sup>(3)</sup>. Diferentemente de outros infiltrados benignos cutâneos, o PLC apresenta um número variável de linfócitos médios e grandes, que podem aparecer atípicos, em meio a pequenos linfócitos comuns e outras células inflamatórias<sup>(3)</sup>.

O PLC apresenta um infiltrado inflamatório reacional característico, que pode ser decorrente de diversas causas, como dermatite de contato, dermatose liquenoide purpúrica, líquen escleroatrófico, morfea em estágio inflamatório, reações a drogas, sífilis secundária, erupção a drogas, sífilis secundária, reações à artrópodes e à infecções virais<sup>(1)</sup>.

O diagnóstico correto deve ser realizado por meio da estrita correlação dos dados clínicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos de uma determinada lesão, pois na maioria dos casos, as neoplasias benignas e malignas compartilham muitas características<sup>(6,8-11)</sup>.

São necessárias mais evidências para que se possa determinar se os PLC irão evoluir para linfomas cutâneos, especialmente nos casos em que o agente etiológico não possa ser esclarecido, portanto sendo pouco provável a ação de um estímulo persistente<sup>(1,3,5)</sup>.

O tratamento inclui opções como administração tópica ou intralesional de corticosteroides, excisão simples, criocirurgia, ablação por laser e radioterapia<sup>(2,5)</sup>. No presente caso foi utilizado esteroide tópico com o objetivo de cessar o prurido relatado pelo paciente.

## CONCLUSÃO

O diagnóstico diferencial entre lesões benignas, como pseudolinfoma, e malignas, como linfomas cutâneos de células B e T, pode

ser um desafio e o uso da imuno-histoquímica tem ajudado de forma significativa no processo de diferenciação dessas condições.

## REFERÊNCIAS

1. Dummer R, Stadley R, Sterry W. Cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(7):605-17.
2. Dragonetti E, Cianchini G, Mastrangelo L, Mellone P, Baldi A. Cutaneous pseudolymphoma: a case report. *In Vivo.* 2004;18(5):549-51.
3. Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(5):568-74.
4. Smoller BR. Outras doenças linfoproliferativas e mieloproliferativas. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatologia.* 2a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 1887-96.
5. Ko CJ, Meyerle JH, Glusac EJ. Pseudolymphoma cutaneous. *MedScape.* 2010: mar 26. [cited 2011 Nov 5]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1099188-overview>
6. Shtilionova P, Drumeva M, Balabanova M, Krasnaliev I. What is pseudolymphoma and its nature. *Journal of IMAB [Internet] - Annual Proceeding (Scientific Papers) 2010* [cited 2013 Jul 23]; 16(3). Available from: [http://www.journal-imab-bg.org/statii-10/vol16\\_b3\\_p106.pdf](http://www.journal-imab-bg.org/statii-10/vol16_b3_p106.pdf)
7. LeBoit PE. "Magic bullets" in immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol.* 2002;24(6):518-20.
8. Cerroni L, Kerl H. Diagnostic immunohistology: cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. *Semin Cutan Med Surg.* 1999;18(1):64-70.
9. Willemze R. Linfomas cutâneos de células T. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatologia.* 2a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 1867-86.
10. Bloom T, Kuzel TM, Querfeld C, Guitart J, Rosen ST. Cutaneous T-cell lymphomas: a review of new discoveries and treatments. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13(1):102-21.
11. Willemze R, Drevling M; ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:177-80.
12. Plaza JA, Comfere NI, Gibson LE, Colgan M, Davis DM, Pittelkow MR, et al. Unusual cutaneous manifestations of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5):772-80.



# Síndrome de Swyer James-McLoad: relato de casos

## Swyer James-Mc Load syndrome: case reports

Juliana Peraro Miguel<sup>1</sup>, Karen Anry Chan<sup>1</sup>, Wylho Marcos Casagrande<sup>1</sup>, Hugo Alejandro Vega Ortega<sup>2</sup>

Recebido do Serviço de Pneumologia do Hospital Electro Bonini, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

### RESUMO

A síndrome de Swyer James-Mc Load é uma entidade rara descrita pela primeira vez em 1953 sendo caracterizada por hipoplasia ou agenesia das artérias pulmonares, resultando em hiperlucência pulmonar unilateral. Embora a patogênese ainda não tenha sido completamente elucidada, acredita-se que seja uma complicação pós-infecciosa de bronquiolites ocorridas na infância. O objetivo deste estudo foi analisar a melhor conduta terapêutica na síndrome de Swyer James-Mc Load e o impacto na qualidade de vida das pessoas acometidas. Relata-se dois casos desta síndrome diagnosticados em pacientes adultos, sendo que uma delas apresenta asma persistente grave e a outra é ex-tabagista e já realizou cirurgia para ressecção de um nódulo pulmonar no pulmão contralateral ao acometido. A terapêutica conservadora foi capaz de estabilizar a condição clínica dos pacientes, mantendo uma boa qualidade de vida. No entanto, pacientes que não se estabilizam com tal terapêutica provavelmente devem ser incluídos à intervenção invasiva, visto que fornece ao paciente melhora na qualidade e expectativa de vida. Uma breve revisão da literatura pertinente foi realizada para melhor compreensão do assunto.

**Descritores:** Asma; Bronquiolite; Nódulo pulmonar solitário; Síndrome; Pulmão hipertransparente/fisiopatologia; Radiografia torácica; Humanos; Feminino; Adulto; Meia-idade; Relatos de casos

### ABSTRACT

The Swyer-James Mc Load syndrome is a rare entity first described in 1953 and is characterized by hypoplasia or agenesis of the pulmonary arteries, resulting in unilateral lung hyperlucency.

1. Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) Ribeirão Preto, SP, Brasil.
2. Hospital Electro Bonini, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil. Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Data de submissão: 13/03/2013 – Data de aceite: 01/08/2013.

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Juliana Peraro Miguel  
Hospital Santo Antônio  
Rua: Hilário Alves de Freitas, 609 – Centro  
CEP: 14530-000 – Miguelópolis, SP, Brasil  
Tel.: 55 (16) 8188-6899 – E-mail: julianaperaromiguel@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Although the pathogenesis has not yet been fully elucidated, it is believed to be a post-infectious complication of bronchiolitis occurring in childhood. The objective of this article was analyzing the best treatment for SSJM and its impact on affected people's lives. We report two cases of this syndrome diagnosed in adult patients, one of whom has severe persistent asthma and the other is a former smoker and has undergone surgery for resection of a pulmonary nodule in the contralateral lung to the affected. We concluded that conservative therapy is able to stabilize the clinical condition of patients maintaining a good quality of life. However, patients who do not stabilize with such therapy are likely to be included in invasive intervention, since it improves the quality of life and life expectancy of the patient. A brief review of the literature was conducted to better understand the subject.

**Keywords:** Asthma; Bronchiolitis; Solitary pulmonary nodule; Syndrome; Lung, hyperlucent/physiopathology; Radiography, thoracic; Humans; Female; Adult; Middle aged; Case reports

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Swyer-James-MacLeod (SSJM) foi descrita pela primeira vez por Swyer e James em 1953 em um menino de seis anos de idade e, um ano mais tarde, por MacLeod em nove adultos<sup>(1-3)</sup>. Acredita-se que esta condição decorra de repetidas infecções respiratórias ocorridas na infância ou adolescência, as quais provocam um processo inflamatório que gera fibrose, obliteração das vias aéreas periféricas e do leito vascular do pulmão ipsilateral; tais áreas afetadas tornam-se hipoventiladas, com vasoconstrição hipóxica. A clássica hiperlucência resulta, portanto da diminuição do suprimento sanguíneo nas áreas pulmonares acometidas<sup>(4,5)</sup>.

O diagnóstico é baseado em exames clínico e de imagem. Tais pacientes podem ser assintomáticos, mas infecções pulmonares crônicas e repetidas e dispneia aos esforços podem ocorrer<sup>(2,6)</sup>. O exame físico pode evidenciar diminuição no murmúrio vesicular. Testes de função pulmonar caracterizam uma doença obstrutiva<sup>(3)</sup>.

Alterações radiológicas comuns são hiperlucência unilateral, volume pulmonar diminuído, aprisionamento de ar e oligoemia pulmonar<sup>(1,3,7)</sup>. O tratamento é conservador, baseado na sintomatologia do paciente. Ressecção cirúrgica das porções pulmonares acometidas ou técnicas de oclusão do brônquio principal são reservados para casos específicos<sup>(2,8,9)</sup>.

Este estudo foi realizado por se tratar de uma entidade clínica de baixa prevalência, com o objetivo de analisar a melhor

conduta terapêutica na SSJM e o impacto na qualidade de vida das pessoas acometidas. Também houve o intuito de colaborar com futuras análises sobre a SSJM, podendo resultar em desenvolvimento de critérios diagnósticos mais bem definidos, e, possivelmente, aumentar o número de diagnósticos realizados, já que seu quadro clínico inicial é inespecífico.

Os casos descritos chamam a atenção por virem acompanhados por outras condições que afetam o sistema pulmonar (no primeiro caso, a asma, e, no segundo, o tabagismo e um nódulo pulmonar), resultando em maior prejuízo à saúde destes pacientes.

## RELATOS DOS CASOS

### Caso 1

Paciente do gênero feminino, 58 anos, encaminhada ao Ambulatório de Pneumologia do Hospital Electro Bonini aos 56 anos com o diagnóstico de SSJM. Aos 50 anos a paciente referiu ter apresentado importante dispnéia associada a tosse e expectoração purulenta, procurando auxílio médico na Unidade Distrital Básica de saúde (UBDS) Castelo Branco a partir da qual foi encaminhada para o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (FMUSP-RP), onde foi confirmado o seu diagnóstico e referenciada aos cuidados deste serviço.

Na primeira consulta, a paciente relatou episódios frequentes de infecções respiratórias desde a infância, acompanhadas de tosse expectorativa, febre, dispnéia que se intensificava aos esforços, dor torácica e sibilância. Ao exame, a expansibilidade encontrava-se diminuída à inspeção; e na ausculta o murmúrio vesicular (MV) encontrava-se diminuído em hemitórax à esquerda.

Durante a infância paciente referiu episódio de coqueluche. Apresenta também como doenças associadas rinite e crises frequentes de asma, classificada como persistente grave. Negava tabagismo e doença semelhante em familiares. Sua espirometria mostrou sinais restritivos associados a um componente obstrutivo (Tabela 1). À radiografia observou-se pulmão esquerdo hiperlucente, oligoemia ipsilateral e hipoplasia da artéria pulmonar (Figura 1). Atualmente encontra-se em seguimento ambulatorial, clinicamente estável por longo período com o uso da terapia farmacológica baseada em corticoides e broncodilatadores de longa ação, bem como respaldo clínico ao uso de broncodilatadores de ação rápida se crises agudas de dispnéia.

**Tabela 1.** Espirometria mostrando padrão restritivo mais componente obstrutivo

	Melhor	Pré-BD	% do previsto	Pós-BD	% do previsto
VEF1**	1,34	1,34	59,0	1,33	58,6
VEF1/CVF***	77,5	77,5	94,5	75,6	92,2

BD: broncodilatador; VEF1: volume expiratório final no primeiro segundo da manobra; VEF1/CVF: razão entre o volume expiratório final no primeiro segundo da manobra e a capacidade vital forçada.



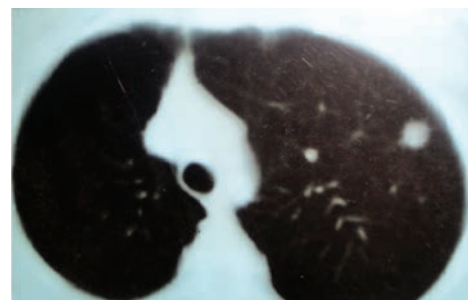
**Figura 1.** Radiografia póstero-anterior da paciente 1: pulmão esquerdo hiperlucente, oligoemia ipsilateral e hipoplasia da artéria pulmonar

### Caso 2

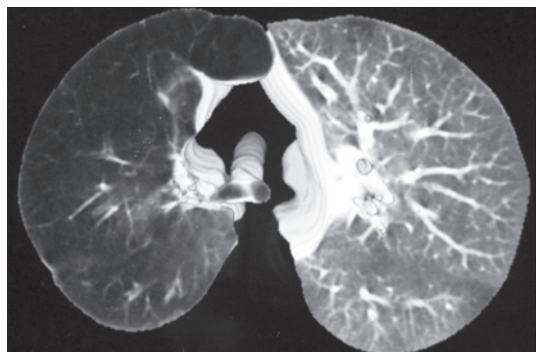
Paciente do gênero feminino, 30 anos, ex-tabagista, apresentou-se ao Serviço de Pneumologia da Santa Casa de Ribeirão Preto com queixa de dispnéia que se intensificava aos esforços, ortopneia, dispnéia paroxística noturna e tosse produtiva com expectoração purulenta, não associada a febre. Relatou que tais episódios ocorriam frequentemente, no decorrer de sua vida e, que se agravavam com a exposição à poeira, fumaça e substâncias de odor forte. Depois da realização de exames de imagem foi diagnosticada com a SSJM com acometimento do pulmão direito.

Dentre os antecedentes pessoais, a paciente informou que além das repetidas infecções pulmonares, era ex-tabagista (16 anos maço); negou asma ou outras comorbidades. Informou também que pai era tabagista sendo fumante passiva durante a infância. Negou complicações pulmonares.

A paciente foi então encaminhada ao Ambulatório de Pneumologia do Hospital Electro Bonini para receber tratamento clínico e acompanhamento, sendo então orientada a cessar o tabagismo, o que foi realizado pela paciente. Ao exame físico apresentava MV diminuído à direita, sem outras alterações. Após 8 anos de observação, a paciente apresentou sibilância. Após quatro anos de acompanhamento radiológico foi identificado a presença de nódulo pulmonar medindo 2cm no lobo superior do parênquima pulmonar contralateral ao acometido pela síndrome (Figuras 2 e 3); foi então realizada a exérese do nódulo e,



**Figura 2.** Tomografia computadorizada do paciente 2: nódulo pulmonar localizado no lobo superior esquerdo com densidade de partes moles e pulmão hiperlucente à direita



**Figura 3.** Angiotomografia da paciente 2: hipoplasia da artéria pulmonar do pulmão afetado e hiperlucência do pulmão comprometido em relação ao contralateral

após exame anatomopatológico, diagnosticado como tuberculoma. Atualmente a paciente está em acompanhamento clínico assintomática. Faz uso de broncodilatador (beta2-agonista) de curta ação somente quando apresenta dispnéia. A paciente é vacinada anualmente contra a *influenza*.

## DISCUSSÃO

A SSJM é uma doença rara, caracterizada pela presença de um pulmão ou lobo hiperlucente resultante da perda da vasculatura pulmonar e hiperdistensão alveolar<sup>(5)</sup>.

Apesar de alguns pacientes se mostrarem assintomáticos, a maioria apresenta uma história de episódios recorrentes de infecção pulmonar na infância<sup>(4,5)</sup>. Há casos em que os sintomas surgem somente quando adulto<sup>(4)</sup>. Pneumonias de repetição, bronquiectasia, hiper-responsividade brônquica e déficits de crescimento são manifestações clínicas comuns em crianças. Complicações em longo prazo, geralmente vistas em adultos, incluindo pneumotórax, hemoptise e hipertensão pulmonar com consequente cor pulmonale<sup>(2,5,10)</sup>. Dispneia aos esforços, tosse crônica produtiva, hemoptise e insuficiência respiratória podem ocorrer em ambas faixas etárias<sup>(4,5-7)</sup>.

A presença de bronquiectasia sacular influencia a gravidade dos sintomas<sup>(5)</sup>; sempre que ocorrer este processo, infecções respiratórias recorrentes e expectoração purulenta podem se desenvolver, influenciando o prognóstico e a terapêutica<sup>(6)</sup>.

A heterogeneidade e inespecificidade das manifestações clínicas normalmente causam erros de diagnóstico<sup>(7)</sup>. O exame físico pode revelar redução ou ausência do murmúrio vesicular e hiperressonância no pulmão afetado<sup>(4)</sup>.

Por seu quadro clínico não apresentar particularidades, seu diagnóstico é confirmado apenas através de exames de imagem. Tal fato pode acarretar em subdiagnóstico, contribuindo para sua baixa prevalência (ainda não quantificada na literatura).

Entre as alterações patológicas identificáveis na radiografia de tórax nas SSJM destacam-se a hiperlucência de um pulmão, lobo ou parte de um lobo; pulmão de pequeno porte; vasculatura pulmonar diminuída e portanto atenuação da sombra hilar ipsilateral; oligoemia; ligeiro deslocamento do mediastino para o lado afetado<sup>(5,7)</sup>.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax é o exame de escolha para o diagnóstico da SSJM; ela mostra áreas hiperlucentes devido à diminuição da perfusão pulmonar do lado afetado, facilitando a identificação da localização precisa e da extensão da doença. A distribuição da hiperlucência dentro do pulmão envolvido pode ser heterogênea com manchas de atenuação pulmonar normal<sup>(4,11)</sup>. A TC pode também mostrar a presença de bronquiectasias<sup>(12)</sup>.

Na angiotomografia, a artéria pulmonar patológica tem calibre reduzido e, conseqüentemente, fluxo sanguíneo pulmonar reduzido; tais alterações podem ser confirmadas na cintilografia ventilatório-perfusional<sup>(13)</sup>.

A cintilografia ventilatório-perfusional pode evidenciar o padrão frequente da síndrome: ventilação diminuída no lado afetado, secundária à alterações enfisematosas, acompanhada de diminuição na perfusão pulmonar, provavelmente devido ao diminuto tamanho da artéria pulmonar hipodensolvida<sup>(4,7)</sup>.

Esta patologia, ainda de fisiopatologia pouco compreendida, apresenta como possíveis agentes etiológicos, que se manifestam na infância, a radioterapia; infecções como sarampo, coqueluxe, tuberculose, e por adenovírus; e a ingestão de hidrocarbonetos. Alguns relatos descreveram a SSJM secundária a aspiração de corpo estranho<sup>(6,14,15)</sup>.

A SSJM parece resultar da bronquiolite aguda na infância que cursa com lesões nos bronquiolos respiratórios, sacos alveolares e pequenos vasos sanguíneos impedindo o seu desenvolvimento e maturação normal que ocorre na infância<sup>(3,10,12)</sup>. Deste modo ocorre destruição parenquimatosa e obstrução luminal por tecido fibroso<sup>(16)</sup>.

Macroscopicamente, identifica-se uma artéria pulmonar hipoplásica ipsilateral ao pequeno pulmão acometido pela doença. Microscopicamente, encontra-se bronquite focal e bronquiolite obliterante com vários graus de inflamação crônica, fibrose peribronquica e proliferação do músculo liso, o que leva a hiperinsuflação do bronquíolo terminal e espaço alveolar<sup>(4,7)</sup>.

O tratamento da SSJM geralmente é conservador e inclui o controle precoce das infecções pulmonares, e as vacinas pneumocócica e da gripe. A antibioticoterapia é reservada para casos de pneumonia bacteriana aguda<sup>(1,4,11)</sup>. Em ambos os casos apresentados foram preferidos esta terapêutica, com acompanhamento periódico das pacientes e estabilização dos sintomas. No entanto, a paciente do caso 1 vem apresentando crises frequentes de dispnéia devido a asma; se assim permanecer, haverá a possibilidade de se instituir tratamento invasivo.

A intervenção invasiva é reservada para pacientes com deterioração clínica da função pulmonar, com infecções pulmonares recorrentes, pneumotórax recidivante, sepse ou em casos de hipertensão pulmonar. Ela pode melhorar a qualidade de vida e a função pulmonar dos pacientes e abrange os seguintes procedimentos: pneumectomia e oclusão do brônquio principal.

A pneumectomia é indicada sobre o princípio de que uma redução no volume do pulmão pode influenciar favoravelmente a mecânica do diafragma, parede torácica, e das vias aéreas<sup>(2,5)</sup>.

Já a oclusão do brônquio principal é menos traumática, realizada por meio de uma pequena toracotomia sem entrar no espaço pleural. É importante para preservar os sistemas funcionais, es-

pecialmente em pacientes graves. Assim diminui o deslocamento do mediastino e hiperexpansão subsequente do outro pulmão. É indicada quando não há fluxo de sangue para o pulmão afectado<sup>(5,9)</sup>.

Na fase inicial da doença, sem declínio da função pulmonar, não há vantagem da terapêutica invasiva sobre a conservadora, pois os pacientes são submetidos ao risco cirúrgico geralmente sem necessidade. Já em pacientes em fase avançada há evidências de grandes melhorias clínicas com a terapêutica invasiva: parada de produção de escarro e hemoptise, menor desenvolvimento de infecções, ganho de peso, melhora da função respiratória com melhora da capacidade vital e diminuição da resistência das vias aéreas<sup>(9)</sup>.

Assim, é possível concluir que a terapêutica conservadora foi capaz de estabilizar a condição clínica dos pacientes, mantendo uma boa qualidade de vida. No entanto, pacientes que não se estabilizam com tal terapêutica provavelmente devem ser incluídos à intervenção invasiva, visto que fornece ao paciente melhora na qualidade e expectativa de vida<sup>(6)</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Damle NA, Mishra R, Wadhwa JK. Classical imaging triad in a very young child with Swyer-James Syndrome. *Nucl Med Mol Imaging*. 2012;46(2):115-8.
2. Chan PW, DeBruyne JA, Goh AY, Muridan R. Swyer-James-MacLeod Syndrome. *Med J Malaysia*. 1999;54(4):520-2.
3. Swyer PR, James GC. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax*. 1953;8(2):133-6.
4. Rosenberg NP, Pavan DA, Streher LA, Pasqualotto AC. Síndrome de Swyer-James-MacLeod. *J Pneumol*. 1999;25(1):57-60.
5. da Silva PS, Lopes R, Monteiro Neto H. Swyer-James-MacLeod syndrome in a surgically treated child: a case report and brief literature review. *J Pediatr Surg*. 2012;47(4):e17-22.
6. Fregonese L, Girosi D, Battistini E, Fregonese B, Risso FM, Bava GL, et al. Clinical, physiologic, and roentgenographic changes after pneumonectomy in a boy with Macleod/Swyer-James syndrome and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(5):412-6.
7. Chong B, Xiao-Lian S, Hui S, Xiao-Peng Y, Qiang L. Swyer-James syndrome with peculiar course and ipsilateral pulmonary vein defect. *Intern Med*. 2011;50(17):1829-33.
8. Bernard F, Cazzato S, Poletti V, Tassinari D, Burnaccini M, Zompatori M, et al. Swyer-James syndrome: bronchoalveolar lavage findings in two patients. *Eur Respir J*. 1995;8(4):654-7.
9. Vishnevsky AA, Nikoladze GD. New approach to the surgical treatment of Swyer-James-MacLeod syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1990;50(1):103-4.
10. Clement A, Chadelat K, Masliah J, Housset B, Sardet A, Grimfeld A, et al. A controlled study of oxygen metabolite release by alveolar macrophages from children with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(6):1424-8.
11. Sulaiman A, Cavaille A, Vaunois B, Tiffet O. Swyer-James-MacLeod syndrome; repeated chest drainages in a patient misdiagnosed with pneumothorax. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8(4):482-4. Comment in: *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009; 8(4):484; *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8(4):484.
12. Vida ES, Arakaki JS, Oliveira LP. Diagnóstico radiológico. *J Pneumol*. 2003;29(6):421.
13. Capela C, Gouveia P, Sousa M, Regadas MJ. Adult diagnosis of Swyer-James-MacLeod syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:1-4.
14. Erkasar CF, Caglar CE, Koray D, Ilgin KN. Bilateral Swyer-James (Macleod's) syndrome. *Indian J Pediatr*. 2002;69(5):433-5.
15. Ohri SK, Ruttu G, Fountain SW. Acquired segmental emphysema: the enlarging spectrum of Swyer-James/Macleod's syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(1):120-4. Comment in: *Ann Thorac Surg*. 1994;57(3):784.
16. Jiménez-Gutiérrez F, Soto-Quirós ME. Pulmón hiperlucente. *Acta Med Costarricense [Internet]*. 2007 [cited 2012 Jun 21];49(4):216-8. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/434/43449409.pdf>



# Lesão renal aguda por consumo de carambola: relato de caso e revisão da literatura

## *Acute kidney injury due consumption of star fruit: case report and literature review*

Alexandre Roberti<sup>1</sup>, Mauri Félix de Sousa<sup>1</sup>, Mayra Rabelo dos Santos<sup>1</sup>, Isadora de Oliveira Cavalcante<sup>1</sup>, Isadora Roberta de Oliveira<sup>1</sup>, Jéssica Caroline de Oliveira<sup>1</sup>, Jhulia Gabriela Duarte de Sousa<sup>1</sup>

Recebido da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

### RESUMO

A carambola pode gerar quadros variáveis de intoxicação quando ingerida por pacientes com nefropatia crônica, em diálise ou não, tendo sido descritos diversos casos na literatura. Não obstante, há relatos de indivíduos com função renal normal que se intoxicaram depois de ingerir grandes quantidades de carambola, fato raramente relatado na literatura. O presente estudo objetivou relatar um caso de lesão renal aguda causada pelo consumo de carambola, sem histórico de nefropatia prévia, e realizar uma revisão detalhada da literatura médica pertinente. Paciente do gênero masculino, 56 anos, hipertenso, dislipidêmico e diabético, procurou atendimento médico três dias após o surgimento de quadro agudo, apresentando xerostomia, anorexia, náuseas, tenesmo, discreto aumento do ritmo intestinal e oligúria. Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, acianótico, anictérico, afebril, hipocorado (2+/4+), desidratado, confuso e com tremores de extremidades. Foram observados níveis alterados de ureia e creatinina, sendo o paciente internado e iniciando hidratação imediata. Cerca de uma semana antes da internação, ele havia consumido grande quantidade de carambola, tanto *in natura* com sal como seu suco, por três dias. Os níveis de ureia e creatinina retornaram ao normal, quatro meses após a internação. Neste relato, o paciente desenvolveu lesão renal aguda depois de elevado consumo de carambolas, apresentando simultaneamente efeitos neurotóxicos leves e lesão renal aguda em fase inicial. Considerando que tal fruta tem uso medicinal popular no Brasil, deve-se estar atento para a ocorrência de toxicidade, principalmente em pacientes nefropatas crônicos.

**Descritores:** Frutas/envenenamento; Lesão renal aguda; Nefropatias; Uremia; Humanos; Masculino; Meia-idade; Relatos de casos

### ABSTRACT

The star fruit can generate variable frame poisoning when ingested by patients with chronic kidney disease, in dialysis or not, with many described cases in literature. Nevertheless, there are reports of individuals with normal renal function who were poisoned after ingesting large amounts of star fruit, which is rarely reported in literature. The present study aims to report a case of acute kidney injury caused by consumption of star fruit, without history of previous kidney disease, and to perform a detailed review of relevant medical literature. A male patient, 56 years old, hypertensive, dyslipidemic and diabetic, sought medical care after three days of an acute state, with xerostomia, anorexia, nausea, tenesmus, light increase in intestinal rhythm and oliguria. On physical examination, the patient was in regular general condition, acyanotic, anicteric, afebrile, pallid (2+/4+), dehydrated, confused and with extremity tremors. Altered levels of urea and creatinine were observed and the patient was hospitalized, initiating immediate hydration. About a week before hospitalization, he had consumed large amounts of star fruit, fresh with salt or juice, for three days. The levels of urea and creatinine became normal four months after hospitalization. In this report, the patient developed acute kidney injury after high consumption of star fruit, presenting light neurotoxic effects simultaneously with initial stage of acute kidney injury. Considering that star fruit has popular medical use in Brazil, it is necessary to be alert to the occurrence of toxicity, particularly in patients with chronic kidney disease.

**Keywords:** Fruit/poisoning; Acute kidney injury; Kidney diseases; Star fruit; Uremia; Humans; Male; Middle aged; Case reports

### INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) pode ser definida como perda da função renal, de maneira súbita, independentemente da etiologia ou mecanismos, provocando acúmulo de substâncias nitrogenadas – ureia e creatinina, com ou sem redução da diurese<sup>(1)</sup>. Sua etiologia pode ser advinda de causas pré-renais, pós-renais ou renais<sup>(1)</sup>.

A LRA geralmente é considerada uma doença do paciente hospitalizado<sup>(1)</sup>, sendo responsável por cerca de 7% das complicações<sup>(2,3)</sup> que por ventura podem ocorrer em tal situação,

1. Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil.

Data de submissão: 08/04/2013 – Data de aceite: 07/11/2013

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Alexandre Roberti

Praça Walter Santos, 18, sl. 303

Centro Médico Samaritano, Setor Coimbra

CEP: 74533-250 – Goiânia, GO, Brasil

Tel.: 55 (62) 3293-3016 – E-mail: familia.roberti@ig.com.br

sobretudo naqueles que possuem doença renal crônica<sup>(4)</sup>. Porém, pode acometer também pacientes não internados, sendo responsável, nesse caso, por aproximadamente 1% das admissões hospitalares<sup>(2,3)</sup>. A maioria dos episódios de LRA, nas internações, correlaciona-se à hipovolemia, pós-cirurgia, uso de aminoglicosídeos, administração de contrastes para radiografias, choque séptico e insuficiência cardíaca<sup>(5,6)</sup>. Ainda, são considerados fatores de risco para LRA: idade avançada, hepatopatias, nefropatia pré-existente, hipertensão arterial, neoplasias e *diabetes mellitus* (DM)<sup>(1,7)</sup>.

A carambola (*Averrhoa carambola L.*), fruto que pertence à família *Oxalidaceae*, possui origem provável no Sri-Lanka e nas ilhas Molucas, tendo sido cultivada no sudeste da Ásia e Malásia por muitos séculos<sup>(8)</sup>, sendo aclimatada em vários países tropicais como o Brasil<sup>(9)</sup>. Trata-se de uma fonte de sais minerais, vitaminas A e C, complexo B e ácido oxálico (oxalato)<sup>(10)</sup>. Existem dois tipos distintos da fruta: o menor – muito azedo, com mais oxalato – e o maior, mais doce e com menos ácido oxálico<sup>(8)</sup>. Possui diversos usos medicinais, variando de acordo com o país<sup>(8)</sup>. No Brasil, a carambola é popularmente conhecida como estimulante do apetite, antidesintérico, antiescorbúrico e antipirético<sup>(11)</sup>, sendo também usada no tratamento de eczema<sup>(8)</sup>. Além disso, as folhas de sua árvore são empregadas popularmente como antidiabético<sup>(11)</sup>.

A toxicidade da carambola foi primeiramente descrita em 1980, por Muir, Lam<sup>(12)</sup>. Desde então, foram descritos diversos casos de pacientes com nefropatia crônica, em diálise ou não, que sofreram intoxicação de grau variável ao ingerir a fruta<sup>(9,13-15)</sup>. Dentre as alterações, podem-se observar desde quadros leves, como soluços e vômitos, até quadros mais sérios, como convulsões e óbito.

Por conter grande quantidade de oxalato, foi realizado um estudo<sup>(16)</sup>, em 2002, com a finalidade de se descobrir o papel de tal substância na intoxicação por carambola, em ratos. Os resultados sugeriram que o oxalato é um dos principais constituintes na neurotoxicidade por carambola, desempenhando um importante papel, porém não esclareceram com precisão o mecanismo exato de tal fato. Em 2005, foi isolada a fração da neurotoxina da carambola, a qual difere bioquimicamente do ácido oxálico e parece apresentar inibição específica sobre o sistema de condução GABAérgico<sup>(17)</sup>. Apesar dos resultados de estudos prévios, não se chegou ainda a um consenso quanto à natureza da neurotoxicidade da fruta<sup>(15)</sup>.

Não obstante, há relatos de indivíduos com função renal normal que se intoxicaram após ingerir uma grande quantidade de carambola. A nefrotoxicidade por carambola em pessoas com função renal normal é raramente relatada e nunca foi associada com sinais de neurotoxicidade<sup>(18)</sup>. Foram identificados dois estudos prévios, o primeiro<sup>(19)</sup> relatando dois casos, e o segundo<sup>(18)</sup>, mais atual, relatando cinco casos, nos quais os pacientes apresentavam simultaneamente efeitos nefro e neurotóxicos.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso cujo diagnóstico clínico foi LRA, causada pelo consumo da carambola, sem histórico de nefropatia crônica prévia, e realizar uma revisão detalhada da literatura médica pertinente.

## RELATO DO CASO

Paciente do gênero masculino, 56 anos, hipertenso, dislipidêmico e diabético, tendo apresentado um episódio de litíase renal dois anos antes e sem outras intercorrências renais. Uma semana antes da internação, o paciente consumiu um litro de suco de carambola por dia, durante três dias consecutivos. Além do suco, ingeriu também a fruta *in natura* com sal (em média, duas frutas por dia). Dois dias antes de procurar assistência médica, apresentou fraqueza e cansaço excessivos ao praticar atividades rotineiras que antes não lhe causavam incômodo. Um dia após o aparecimento desses sintomas, apresentou xerostomia, anorexia, náuseas, tenesmo, discreto aumento do ritmo intestinal (com aumento de evacuações diárias para três vezes, fezes mais líquidas, porém sem odor fétido, sangue, pus, restos alimentares ou alterações na coloração) e oligúria.

O paciente procurou atendimento médico no terceiro dia após o surgimento dos sintomas. Ao exame físico, ele se apresentava em regular estado geral, acianótico, anictérico, afebril, hipocorado (2+/4+), desidratado e confuso, sem anormalidades nos exames dos aparelhos respiratório e cardiovascular. O exame abdominal revelou abdome plano doloroso à palpação superficial do epigástrio e indolor à palpação profunda das demais áreas; fígado palpável a 1,0cm do RCD, indolor e de borda afilada; baço não palpável ou percutível. Ao exame neurológico, observaram-se tremores de extremidades. A pressão arterial era de 140 x 90mmHg. Exames foram solicitados pelo médico-assistente e taxas aumentadas de ureia e creatinina foram encontradas. O paciente foi então internado e encaminhado para o Serviço de Nefrologia, que iniciou hidratação imediata.

Dois dias depois da internação, foi iniciado tratamento com corticoides. Nesse mesmo dia, foi feito o diagnóstico de insuficiência renal aguda causada por carambola. Enquanto esteve internado, o paciente perdeu 10kg e queixou-se continuamente de astenia e anorexia, não havendo necessidade da realização de hemodiálise.

Após a estabilização do quadro, o paciente foi liberado, realizando, a partir de então, exames para determinar a evolução de sua enfermidade.

Exames feitos nove dias após a data de internação mostraram creatinina 1,67mg/dL e ureia 84mg/dL. Decorridos outros 10 dias, o oxalato urinário era de 72mg/24h. Novos exames foram realizados 26 dias depois que o paciente foi internado e revelaram creatinina de 1,21mg/dL e ureia de 41mg/dL. Quatro meses após o aparecimento dos sintomas, os níveis de creatinina e ureia eram 0,85 e 34mg/dL, respectivamente, não havendo microalbuminúria.

## DISCUSSÃO

A LRA pode ser definida como perda súbita da função renal, independentemente de etiologia ou mecanismos, levando ao acúmulo de ureia e creatinina, acompanhada, ou não, por redução da diurese<sup>(1)</sup>. Podem ocorrer distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos<sup>(20)</sup>.

As causas da LRA são divididas em três classes: 1. doenças que determinam hipoperfusão renal e comprometem a função

dos rins sem lesão parenquimatosa bem definida (LRA pré-renal); 2. doenças que afetam o parênquima renal (LRA renal ou intrínseca); 3. doenças associadas à obstrução das vias urinárias (LRA pós-renal)<sup>(20)</sup>.

A LRA pré-renal ocorre por hipoperfusão renal, causada por queda da pressão arterial média. Neste caso, há redução da diurese e retenção de sal e água, diferentemente do que acontece na LRA intrínseca<sup>(1)</sup>. A LRA pós-renal, por sua vez, ocorre devido a obstrução bilateral dos ureteres, da bexiga ou da uretra.

As causas de LRA intrínseca são classificadas de acordo com o compartimento renal predominantemente afetado: lesão tubular isquêmica ou nefrotóxica; doenças da microcirculação e dos glomérulos renais; doenças tubulointersticiais; e doenças dos vasos renais mais calibrosos<sup>(20)</sup>. A necrose tubular aguda (NTA), causada por isquemia ou por nefrotoxinas, é a forma mais frequente de LRA intrínseca<sup>(1)</sup>.

A LRA renal possui curso clínico comumente subdividido em quatro fases distintas: inicial, oligúrica, poliúrica e de recuperação funcional<sup>(21)</sup>. A fase inicial começa com a exposição à substância nefrotóxica ou a um surto isquêmico. Sua duração é relacionada ao período de exposição. No caso de nefrotoxinas, essa fase pode durar alguns dias, enquanto geralmente é curta em situações isquêmicas. O volume urinário pode apresentar-se normal ou diminuído, mas a capacidade de excreção de compostos nitrogenados já se encontra ligeiramente comprometida<sup>(21)</sup>.

A fase seguinte é a oligúrica, que apresenta grau e duração variáveis. O volume urinário nessa fase da LRA encontra-se menor que 400mL/24h. No sedimento urinário, podem-se encontrar hemácias, leucócitos e células epiteliais isoladas ou em cilindros, havendo também discreta proteinúria<sup>(21)</sup>.

A terceira fase é marcada por uma rápida elevação do volume urinário, sendo chamada de diurética. Inicialmente há um aumento da excreção urinária de sal e água, não sendo acompanhada pela excreção de compostos nitrogenados. Desse modo, as concentrações de uréia e creatinina continuam a aumentar, sendo necessário, em alguns casos, tratamento dialítico<sup>(21)</sup>.

A última fase é a de recuperação funcional, na qual ocorre redução gradual de ureia e creatinina plasmáticas após vários dias de diurese normal. É frequente a ocorrência de permanente deficiência na concentração urinária associada a defeitos tubulares, além de anormalidades na função glomerular<sup>(21)</sup>.

A lesão nefrotóxica - uma das causas mais frequentes de LRA intrínseca - pode ser definida, de acordo com Costa et al.<sup>(1)</sup>: "Geralmente, a lesão nefrotóxica é reversível, previsível e passível de correção, se identificada precocemente. As lesões nefrotóxicas estão fortemente relacionadas não somente à sua concentração ou duração da exposição, mas a múltiplos fatores e resistência do paciente."

A lesão nefrotóxica atinge o parênquima renal, levando ao quadro de LRA de etiologia renal. No quadro de LRA, ocorre perda da função renal de forma súbita, geralmente reversível após a retirada do agente lesivo. Esta perda de função renal leva a desequilíbrios eletrolítico e ácido-básico, associados ao acúmulo de substâncias nitrogenadas, tais como creatinina e ureia<sup>(1)</sup>, o que é chamado de azotemia.

Exames laboratoriais constataram azotemia no paciente em questão, sendo encontrados, após nove dias de internação, os valores de 1,67mg/dL (os valores normais encontram-se no intervalo de 0,6 a 1,1mg/dL) para creatina sérica, e de 84mg/dL para ureia (valores normais devem estar abaixo de 40mg/dL), que permaneceram elevados em exames realizados 17 dias depois. Porém, quatro meses após o início dos sintomas, as taxas de ambas as substâncias já haviam se normalizado, o que evidencia o caráter reversível da lesão, indicando a lesão nefrotóxica como causa mais provável da LRA desse paciente. Nesse sentido, como o mesmo relatou oligúria, conclui-se que ele apresentava LRA renal em fase inicial, no momento da internação.

Como já descrito, a azotemia resulta da incapacidade renal de excretar as substâncias nitrogenadas, o que pode levar ao quadro de encefalopatia urêmica. Esta, em geral, é caracterizada por um conjunto de sintomas que variam de leve alteração da consciência até delírio e coma; inicialmente, esses sintomas são pouco expressivos e comuns a um amplo grupo de condições clínicas<sup>(22,23)</sup>. A fisiopatologia da encefalopatia urêmica ainda é incerta, havendo caráter multifatorial<sup>(23,24)</sup>. Estão envolvidos, por exemplo, distúrbios hormonais, acúmulo de metabólitos, desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios, e distúrbios do metabolismo intermediário<sup>(23,25)</sup>. No acometimento agudo, os sintomas são mais pronunciados e de rápida progressão<sup>(22,26,27)</sup>. É possível inferir que o paciente apresentava leve grau de azotemia, uma vez que, ao exame físico anterior à internação, era perceptível seu estado de confusão mental.

Como principal causa da lesão nefrotóxica ocorrida no paciente, encontra-se a carambola, que contém elevados níveis de oxalato e de uma substância que possui efeitos neurotóxicos, a qual foi isolada recentemente. Esta, como qualquer outra substância, passa pelos processos de absorção, distribuição e excreção pela via renal, não levando a comprometimento do organismo em indivíduos saudáveis. Já em pacientes nefropatas, ocorre elevação dos níveis séricos dessa substância - já que seu clearance se encontra deficiente - que, associado ao seu caráter lipofílico, permite sua passagem pela barreira hematoencefálica, inibindo o sistema GABAérgico<sup>(15,17,28)</sup>. Contudo, há relatos na literatura de indivíduos que, mesmo com função renal normal, apresentaram intoxicação por carambola, um evento raro que ainda não teve sua origem elucidada.

De acordo com seus efeitos neurotóxicos, a intoxicação por carambola pode ser classificada em três graus: intoxicação leve, na qual há soluços, vômitos e insônia; moderada, com presença de agitação, parestesias, perda de força dos membros e confusão mental; e intoxicação grave, na qual ocorrem confusão mental grave, coma, convulsão, *status epilepticus* e instabilidade hemodinâmica, com hipotensão e choque<sup>(14)</sup>. O paciente em questão apresentou sintomatologia que permite enquadrá-lo em grau de intoxicação leve, tendo relatado soluços incoercíveis. Este é o evento neurotóxico mais frequente na intoxicação por carambola<sup>(18)</sup>, juntamente com fraqueza e cansaço excessivos relacionados à própria intoxicação e ao estado de desidratação do paciente. Cabe ressaltar que o paciente em questão apresentava 56 anos, faixa etária em que Moyses Neto et al.,<sup>(13)</sup> encontraram sintomatologias semelhantes, porém outros autores<sup>(9,14,18)</sup> não relataram o mesmo achado.

Além dos efeitos neurotóxicos, já foram relatados efeitos nefrotóxicos associados ao consumo da fruta<sup>(18)</sup>. No entanto, ressalta-se que há estudos nos quais foram relatados apenas eventos nefrotóxicos<sup>(19)</sup>. Em estudo realizado pela Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto, foram feitas biópsias renais em dois pacientes com quadro de intoxicação por carambola que apresentaram simultaneamente sintomas neuro e nefrotóxicos. A partir de análise por microscópio de luz, notou-se a presença de cristais de oxalato no lúmen dos túbulos renais associada a processo inflamatório, com presença de linfócitos, neutrófilos e histiócitos. Também foram observados dilatação tubular focal, células descamadas no lúmen e edema intersticial<sup>(18)</sup>. O aspecto histopatológico revelou, dessa forma, nefropatia aguda por oxalato<sup>(18)</sup>.

Outros autores relataram que pacientes com nefropatias subjacentes, após o consumo de carambola, também apresentaram nefropatia por oxalato - detectada pela biópsia - associada a rápido aumento da creatinina sérica<sup>(29)</sup>. No caso de nosso paciente, pressupõe-se que houve acúmulo de cristais de oxalato nos túbulos renais, instalando-se uma lesão nefrotóxica. Essa hipótese pode ser confirmada ao se analisar a taxa de oxalato urinário, que se apresentava aumentada. Os valores normais se enquadram em um intervalo que varia de 20 a 50mg/24 horas; o paciente apresentava, 19 dias após internação, uma taxa equivalente a 72mg/24 horas<sup>(30)</sup>. Assim, infere-se que esse aumento na depuração de oxalato está relacionado à eliminação dos cristais da substância presentes nos túbulos renais.

A desidratação observada no paciente se relaciona à deficiência de entrada e/ou excesso de perda de água. Frequentemente, é causada pela falta de ingestão de água ou perdas extraordinárias pelas vias ordinárias (respiração cutâneo-pulmonar, poliúria, diarreia) ou extraordinárias (vômitos, aspiração gastrointestinal, íleo adinâmico, fístulas digestivas)<sup>(31)</sup>.

O estado de desidratação é caracterizado por sede, oligúria, queda abrupta de peso, secura de língua, olhos afundados e hipotônicos, estado geral comprometido, excitação psíquica ou abatimento, diminuição da elasticidade da pele, hipotensão postural, taquicardia, pulso fraco, obnubilação, febre e até mesmo coma<sup>(31,32)</sup>.

A desidratação pode ser classificada segundo dois critérios. Na classificação baseada na tonicidade do espaço extracelular tem-se os tipos isotônica, hipotônica e hipertônica. Essa classificação está relacionada à concentração de sódio. Desse modo, na desidratação isotônica, a concentração de sódio está dentro dos limites normais, enquanto na hipotônica e na hipertônica, essa concentração está abaixo e acima dos limites normais, respectivamente<sup>(31,32)</sup>. O segundo critério é a intensidade e classifica a desidratação em leve, moderada e grave. No grau leve há perda de até 5% de peso, no grau moderado a perda de peso está entre 5 e a 10%, enquanto no estado grave de desidratação a perda de peso está acima de 10%<sup>(32)</sup>.

O paciente se apresentava desidratado ao exame físico. Provavelmente, considerando a classificação de intensidade, encontrava-se em estado grave, já que teve perda de peso de 10kg durante a internação, o que equivale a 13,21% de seu peso.

São relevantes, também, para a discussão, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o *diabetes mellitus* (DM) e a litíase renal,

todos apresentados pelo paciente e que podem ter relação com o quadro apresentado pelo mesmo. Além disso, HAS e DM são fatores de risco que podem levar ao desenvolvimento de doença renal crônica (DRC), assim como doenças autoimunes, toxicidade de drogas, pielonefrite crônica, glomerulonefrite crônica, litíase urinária repetida, rins policísticos e enfermidades sistêmicas<sup>(33)</sup>.

A DRC é caracterizada por ser uma perda progressiva e irreversível da função renal de depuração, ou seja, da filtração glomerular<sup>(34,35)</sup>. A doença pode evoluir para estágio ou fase terminal (DRCT)<sup>(36)</sup>. Nessa situação, os rins estão funcionalmente comprometidos, o que impede o controle do meio interno<sup>(36)</sup>. A DRCT é uma doença sintomática, debilitante e de alta mortalidade<sup>(36)</sup>. Em alguns casos, são necessárias terapias substitutivas dos rins (diálise ou transplante renal)<sup>(37)</sup>.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode conduzir para quadro de DRC através de vários mecanismos dentre os quais se destaca a sobrecarga salina e de volume, além do aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e disfunção endotelial<sup>(38,39)</sup>.

A HAS detém íntima relação com a função renal. HAS pode se apresentar nas formas maligna ou benigna, sendo que ambas determinam algum tipo de lesão renal. A HAS maligna leva ao quadro de lesão renal de padrão microvascular caracterizado por necrose fibrinoide, enquanto a benigna evolui com lesão também de natureza microvascular, mas caracterizada por arteriosclerose hialina<sup>(40)</sup>. Assim, em ambas as situações tem-se comprometimento da função renal que desencadeia um quadro de DRC<sup>(40)</sup>.

A nefropatia diabética (ND) representa uma das principais causas de DRC<sup>(41)</sup>, e está relacionada às lesões glomerulares produzidas pelo distúrbio metabólico gerado pelo *diabetes mellitus*<sup>(41)</sup>. A hiperglicemia no diabetes é um fator necessário para desenvolvimento da ND, como observado pelo fato de que a obtenção de valores glicêmicos normais pode prevenir ou reduzir a intensidade destas lesões<sup>(42-44)</sup>. Entretanto, a hiperglicemia não é por si só agente da lesão renal, já que existem outros fatores envolvidos, como glicolização não enzimática de proteínas (reação de Amadori), fatores genéticos, aumento da atividade do sistema proteínas quinases C (PKC), entre outros<sup>(41,45)</sup>.

Por outro lado, a litíase se relaciona aos quadros de LRA pós-renal quando provoca obstrução bilateral dos ureteres ou unilateral em rim único funcionante<sup>(1,46)</sup>. A litíase é um processo multifatorial que pode envolver um balanço entre excreção elevada de solutos, como ácido úrico e cálcio, e diminuição da excreção do solvente (água), além de fatores como o aumento da excreção de promotores da formação de cálculo e uma redução absoluta ou parcial de seus inibidores<sup>(47-49)</sup>.

Sendo assim, infere-se que o paciente em questão poderia apresentar algum grau de comprometimento renal por não seguir corretamente o tratamento da HAS e do DM, o que poderia levar à lesão renal. No entanto, seria esperado um histórico de alterações fisiológicas que sugerissem um quadro de DRC, o qual também não explica a remissão a níveis normais das substâncias nitrogenadas após quatro meses do início dos sintomas, o que comprova a reversibilidade da lesão. Ainda, devido ao grande intervalo entre o quadro de litíase e o início do quadro atual,



não se pode afirmar, com certeza, que a litíase tenha interferido neste. Como outra justificativa à litíase renal encontra-se o fato da normalização dos níveis de oxalato. Se esta normalização não tivesse ocorrido, poderia-se inferir que ele tivesse hiperoxalúria como causa metabólica de litíase e, ao ingerir grande quantidade de oxalato proveniente da carambola, teria tido hiperoxalúria severa com quadro de obstrução tubular e LRA.

O consumo da carambola é descrito como causa de neuro e nefrotoxicidade em pacientes com nefropatia crônica e, a depender da quantidade de fruta consumida e de fatores individuais, pode levar o indivíduo com função renal normal ao quadro de LRA. Sua neurotoxicidade é mais rara em pacientes sem nefropatias prévias por não haver o comprometimento da excreção da neurotoxina pela via renal, sendo que a lesão nefrotóxica se deve ao acúmulo de cristais de oxalato nos túbulos renais.

Neste relato, o paciente não possuía nenhuma disfunção renal prévia e, logo após elevado consumo de carambolas, desenvolveu LRA, apresentando simultaneamente efeitos neurotóxicos leves e LRA em fase inicial.

Considerando que a carambola é utilizada popularmente no Brasil para o estímulo do apetite e como antidesintérico, anti-escorbúrtico e antipirético, deve-se estar atento para a ocorrência de toxicidade, principalmente em pacientes nefropatas crônicos.

## REFERÊNCIAS

- Costa JA, Vieira-Neto OM, Moysés Neto M. Insuficiência renal aguda. *Medicina*. (Ribeirão Preto). 2003;36(2/4):307-24.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(5):930-6.
- Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA*. 2003; 289(6):747-51.
- Hilton R. Acute renal failure. *BMJ*. 2006;333(75472):786-90. Comment in: *BMJ*. 2006;333(7574):917; *BMJ*. 2006;333(7574):917-8.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983;74(2):243-8.
- Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure: clinical epidemiologic study. *Am J Med*. 1987;83(1):65-71.
- Pinto PS, Carminatti M, Lacet T, Rodrigues DF, Nogueira LO, Bastos MG, et al. Insuficiência renal aguda nefrotóxica: prevalência, evolução clínica e desfecho. *J Bras Nefrol*. 2009;31(3):183-9.
- Morton JF. *Fruits of warm climates*. Miami: Flair Books; 1987.
- Moysés Neto M, Nardin ME, Vieira-Neto OM, Vannucchi, Raspanti EO. Intoxicação por carambola (Averrhoa carambola) em quatro pacientes renais crônicos pré-dialíticos e revisão de literatura. *J BrasNefrol*. 2004;26(4):228-32.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde, Coordenação Geral de Política de Alimentação e Nutrição. Alimentos regionais brasileiros [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. [citado 2012 mar 19]. Disponível em: [http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/alimentos\\_regionais\\_brasileiros.pdf](http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/alimentos_regionais_brasileiros.pdf)
- Provasi M, Oliveira CE, Fernandes LC, Tchaikovski O, Bazotte RB, Cortez LE, et al. Efeito do extrato bruto hidroalcoólico e de frações de folhas da Averrhoa carambola L. (Oxalidaceae) no metabolismo glicêmico de ratos Wistar. *Acta Sci Health Sci* [Internet]. 2005 [citado 2011 Jun 21];27(1):45-8. Disponível em: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/view/1441/806>
- Muir CK, Lam CK. Depressant action of Averrhoacarambola. *Med J Malaysia*. 1980;34(3):279-80.
- Moyses Neto M, Costa JA, Garcia-Cairasco N, Netto JC, Nakagawa B, Dantas M. Intoxication by star fruit (Averrhoa carambola) in 32 uraemic patients: treatment and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(1):120-5.
- Hung SW, Lin AC, Chong CF, Wang TL, Ma HP. Fatal outcome after star fruit (Averrhoa carambola) ingestion in patient with chronic renal insufficiency. *Ann Disaster Med*. 2004;3(1):56-9.
- Moreira FG, Iervolino RL, Dall'Orto SZ, Beneventi ACA, Filho JL, Góis AF. Intoxicação por carambola em paciente com insuficiência renal crônica: relato de caso. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(4):395-8.
- Chen CL, Chou KJ, Wang JS, Yeh JH, Fang HC, Chung HM. Neurotoxic effects of carambola in rats: the role of oxalate. *J Formos Med Assoc*. 2002;101(5):337-41.
- Carolino RO, Belebony RO, Pizzo AB, Vecchio FD, Garcia-Cairasco N, Moyses-Neto M et al. Convulsant activity and neurochemical alterations induced by a fraction obtained from fruit Averrhoa carambola (Oxalidaceae: Geraniales). *Neurochem Int*. 2005;46(7):523-31.
- Neto MM, Silva GE, Costa RS, Neto OM, Cairasco NG, Lopes NP, et al. Star fruit: simultaneous neurotoxic effects in people with previously normal renal function. *NDT Plus* [Internet]. 2009 [cited 2012 Jan 21];2:485-8. Available from: <http://ckj.oxfordjournals.org/content/2/6/485.full.pdf>
- Chen CL, Fang HC, Chou KJ, Wang JS, Chung HM. Acute oxalate nephropathy after ingestion of star fruit. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(2):418-22.
- Liu KD, Chertow GM. Insuficiência renal aguda. In: Braunwald E, Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, editores. *Harrison medicina interna*. 17a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2008. v.2, p.1752-61.
- Schor N, Santos OF, Boim MA. Insuficiência renal aguda In: Bendhack DA, Damião R, editores. *Guia prático de urologia*. 1a ed. Rio de Janeiro: SBU - Sociedade Brasileira de Urologia. São Paulo: BG Cultural; 1999. p. 65-71.
- Raskin NH. Neurological complications of renal failure. In: Aminoff MJ, editor. *Neurology and general medicine*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone. 1995; p. 303-19.
- Fagundes DA, Rezin GT, Streck EL. Fisiopatologia da encefalopatia urêmica. *Rev Pesq Ext Saúde* [Internet] 2007 [citado 2013 Jan 7];3(1): [cerca de 7 p.]. Disponível em: <http://periodicos.unesc.net/index.php/saude/article/view/7/5.pdf>
- Fraser CL, Arieff AI. Metabolic encephalopathy as a complication of renal failure: mechanisms and mediators. *New Horiz*. 1994;2(4):518-26.
- Scaini G, Ferreira GK, Streck EL. Mecanismos básicos da encefalopatia urêmica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(2):206-11.
- Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(6): 810-21.
- Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107(1):1-16.
- Chan CK, Li R, Shum HP, Lo SH, Chan KK, Wong KS, et al. Star fruit intoxication successfully treated by charcoal haemoperfusion and intensive haemofiltration. *Hong Kong Med J*. 2009;15(2):149-52.
- Niticharoenpong K, Chalermpanyakorn P, Panvichian R, Kitiyakara C. Acute deterioration of renal function induced by star fruit ingestion in a patient with chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2006;19 (5):682-6.

30. Alves R. Prevalência de litíase renal e avaliação metabólica de pacientes com ressecção parcial do intestino delgado [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS; 1998.
31. Ceneviva R, Vicente YA. Equilíbrio hidroeletrólítico e hidratação no paciente cirúrgico. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2008;41(3):287-300.
32. Gonzalez y Rodriguez Branco RF, Pinho FM, Porto AL, Porto CC. Exame físico geral. In: Porto CC, Porto AL, editores. *Exame clínico: Porto & Porto*. 7a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 203-4.
33. Gordan PA. Grupos de risco para doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2006;28(3) Suppl: 8-11.
34. Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
35. Miranzi SS, Cravo CD, Iwamoto HH, Souza Júnior JL. Perfil epidemiológico dos pacientes em hemodiálise de um hospital universitário. *Cienc Cuid Saúde*. 2011;10(1):110-5.
36. Romão Junior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol*. 2004; 26(3) Suppl:1-3.
37. Kamimura MA, Draibe SA, Sigulem DM, Cuppari L. Métodos de avaliação da composição corporal em pacientes submetidos à hemodiálise. *Rev Nutr*. 2004;17(1):97-105.
38. Kaplan NM. *Clinical hypertension*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2002.
39. Ritz E, Adamczak M, Zeier M. Kidney and hypertension - causes. *Updates 2003. Herz*. 2003;28(8):663-7.
40. Caetano ER, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension*. 2001;38(2):171-6.
41. Faria JBL. Atualização em fisiologia e fisiopatologia: Patogênese da nefropatia diabética. *J Bras Nefrol*. 2001;23(2):121-9.
42. Rasch R. Prevention of diabetic glomerulopathy in streptozotocin diabetic rats by insulin treatment. Albumin excretion. *Diabetologia*. 1980;18(5):413-6.
43. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86. Comment in: *N Engl J Med*. 2006 ; 354(16):1751-2; author reply 1751-2; *N Engl J Med*. 1993;329(14):1035-6; *ACP J Club*. 1994;120 Suppl 2:30-1; *N Engl J Med*. 1994;330(9):641; author reply 642; *Engl J Med*. 1994;330(9):641-2.
44. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet*. 1999;354(9178):602. Comment in: *Lancet*. 1998;352(9131):832-3; *ACP J Club*. 1999;130(1):2-3; *Lancet*. 1998;352(9144):1934; *Lancet*. 1999;353(9167):1882; *Lancet*. 1998;352(9144):1932-3; author reply 1934; *Lancet*. 1998;352(9144):1933; author reply 1934.
45. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1988;318(20):1315-21.
46. Mindell JA, Chertow GM. A practical approach to acute renal failure. *Med Clin North Am*. 1997;81(3):731-48.
47. Fleisch A. Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney Int*. 1978;13(5): 361-71.
48. Joul A, Rais H, Rabii R, el Mrini M, Benjelloun S. [Epidemiology of urinary lithiasis]. *Ann Urol (Paris)*. 1997;31(2):80-3. French.
49. Jaeger P, Hess B, Takkinen R, Zipperle L. Nutritional determinants of nephrolithiasis. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1995;24:217-25.

# Impact of bariatric surgeries on diabetes outcomes

## *Impacto da cirurgia bariátrica no resultado do diabetes*

Elza Muscelli<sup>1</sup>, Hugo Muscelli Alecrim<sup>2</sup>

*Recebido da Università di Pisa, Itália junto com a Universidade Estadual de Campinas.*

### ABSTRACT

Obesity and type 2-diabetes (T2D) are associated to dramatically high morbidity and mortality, and their incidence and prevalence are increasing rapidly. Bariatric surgeries, including a variety of gastrointestinal surgical procedures achieve substantial and sustained weight loss in morbidly obese patients, strongly improves diabetes and hypertension control or prevalence, quality of life, decreases incidence of stroke, myocardial infarction and obstructive sleep apnea among other favorable clinical outcomes. Most important, mortality rates decreases. The objectives of this narrative review were the effectiveness of bariatric procedures on diabetes remission or improvement and the implicated mechanisms. It was found that bariatric surgeries induce high rates of short and long-term diabetes remission (from 60 to 95% or improved control), according to the surgical intervention, with low frequency of perioperative and postoperative complications. Rates of diabetes recurrence are not well known, but the time free-of-disease should ameliorate diabetes complications and mortality. The mechanisms are still not completely understood; encompass improved insulin action, better b-cell function, higher adiponectin, lower inflammation and complex changes of hormones of the entero-insular axis, GLP-1 and glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Insulin action improves proportionally to weight loss (WL), in most types of surgery, but normalizes after Bilio-pancreatic diversion even in still obese people. b-cell function improves more after bypass than after restrictive surgeries, but does not normalize and baseline function predicts diabetes remission. Efforts to understand mechanisms and predictive factors for

diabetes remission may optimize surgical interventions for metabolic disorders even in less obese patients. Finally and more important, they might drive the development of new clinical approaches for T2D.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, type 2; Obesity/surgery; Bariatric surgery; Gastric bypass/methods; Insulin resistance; Anastomosis, roux-en-Y; Body mass index; Weight loss; Biliopancreatic diversion

The incidence and prevalence of obesity and type 2-diabetes (T2D) are dramatically increasing, especially in occidental countries<sup>(1-3)</sup>. Both conditions are associated to high morbidity and mortality<sup>(4)</sup>. The predicted diabetes prevalence, 439 millions people by 2030, and complications in the next decades makes the search for effective therapies utterly important<sup>(5)</sup>.

Bariatric surgeries, including a variety of gastrointestinal (GI) surgical procedures have been used in the last 50 years to achieve substantial and sustained weight loss in morbidly obese patients<sup>(6)</sup> or in patients with a body mass index (BMI)  $\geq 35\text{kg/m}^2$  associated with comorbidities like diabetes and hypertension<sup>(7)</sup>. In fact, bariatric surgery has strongly improved prevalence and control of diabetes<sup>(8,9)</sup> and hypertension, quality of life, decreased incidence of stroke, myocardial infarction and obstructive sleep apnea among other favorable clinical outcomes. Diabetes improvement and remission has been observed following almost all bariatric techniques, at 30% to 95% of the patients. Diabetes control, frequently, precedes substantial weight loss, and persists after the effect of postoperative starvation on the blood glucose has finished. After bariatric surgeries, like Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), bilio-pancreatic diversion (BPD) and sleeve gastrectomy, the hyperglycemia decreases within days after surgery and often allows the therapy for diabetes discontinuation. In this way, it is suggested that the metabolic effects are not simply the results of weight loss and decreased caloric intake but might be partly related to endocrine changes resulting from modification of the gastrointestinal tract by the surgery<sup>(10,11)</sup>. On the other hand, failure to maintain long-term control of diabetes by lifestyle intervention and pharmacological treatment is largely observed, even in developed countries. Recently, bariatric surgery has been proposed to non-obese diabetic patients, denominated “metabolic surgery” and primarily aimed to the treatment of diabetes and metabolic disease<sup>(11)</sup>. The recent International Diabetes Federation guidelines have identified the need to direct the focus from BMI from the previous guidelines to the metabolic diseases and, suggested to include bariatric procedures in the diabetes treatment algorithms<sup>(7)</sup>.

1. School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) Campinas, (SP), Brasil. Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Italy.

2. School of Medicine, Universidade de Brasília (UNB) Brasília, (DF), Brasil.

Data de submissão: 07/05/2014 – Data de aceite: 08/05/2014

Conflito de interesses: não há.

### Endereço para correspondência:

Muscelli Elza  
Departamento de Clínica Médica  
Universidade Estadual de Campinas  
Rua Sacramento, 518 – Apto. 163B – Centro  
CEP: 13010-210 – Campinas, Brasil  
Tel.: +55 (19) 3236-5329  
E-mail: muscelli@fcm.unicamp.br

To carry out this narrative review we searched MEDLINE using the Medical Subject Headings (MeSH) terms “bariatric surgery” and “diabetes” or “insulin resistance” or “insulin secretion” or “endogenous glucose production”, “bariatric surgery” and “mortality”, “gastric bypass” and “diabetes” on the last 10 years. Bibliographies of the systematic reviews were also searched and relevant papers were included. Mechanisms of diabetes control or remission were reviewed with particular attention.

There is no consensus in the literature to define remission and control of diabetes. Diabetes control has been evaluated in different ways at variable follow-up length making comparisons among studies very difficult. Buse et al.<sup>(12)</sup>, proposed the term *remission* to achieved glycaemia under diabetes limits in the absence of active pharmacological or additional surgery therapy, being *partial* when fasting glycaemia was between 100 and 125mg/dL and HbA1c <6.5% lasting for at least one year, *complete* for fasting glycaemia <100mg/dL and HbA1c <6.0% for at least one year, and *prolonged remission* is the complete remission for more than 5 years<sup>(12)</sup>. We searched for these recommendations in the original papers, but frequently they are not clearly reported.

## BARIATRIC TECHNIQUES

The number of bariatric techniques is increasing quickly, new surgeries or modifications of frequently performed surgeries are being proposed to improve efficiency or decrease complications. Laparoscopic techniques are now largely used and they reduced the surgical stress and mortality as compared to the open surgeries. The most frequent surgeries are open or laparoscopic (L) Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), adjustable gastric band (AGB) or laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB), sleeve gastrectomy (SG or LSG), bilio-pancreatic diversion (BPD) and BPD with a duodenal switch (DS) (BPD-DS). Other operations less frequently performed include ileal interposition, laparoscopic duodeno-jejunal bypass with sleeve gastrectomy and, endoscopic or laparoscopic placement of devices in the upper GI<sup>(7)</sup>. Shortly, RYGB includes a division of the stomach creating a small pouch where the portion of jejunum that has been transected at 30 to 75cm from the ligament of Treitz is anastomosed. The remaining larger portion of the stomach is anastomosed down in the jejunum (75-150cm). In this way, gastric size is reduced and food bypasses the duodenum and proximal jejunum. RYGB changes the bile and nutrients flows, enteric hormone modulation and vagal stimulation<sup>(13)</sup>. Gastric banding induces a gastric volume restriction by placing an adjustable silicone ring around the upper stomach. In the BPD, 50% horizontal gastrectomy is performed, which is anastomosed to the small intestine, 250cm from the ileocecal valve; the excluded limb carrying the biliopancreatic juice is anastomosed to the ileum, 50-100cm from the ileocecal valve creating a very long bypass. The surgeries including bypasses combine malabsorptive and restrictive mechanisms, the BPD being an essentially malabsorptive operation. SG was initially performed as the first step for weight loss, followed by another operation in a second step. Recently it was proposed as a

standalone operation and has been performed more frequently. Involves a stomach resection, along an endoscope initiating about 3cm from pylorus until the angle of Hiss, reducing the gastric volume by 75 to 80%. The duodenal switch, a variation of BPD, includes a sleeve gastrectomy where the stomach is connected to the ileum 2.5-3m from the ileocecal valve<sup>(14)</sup>.

## EFFICACY OF BARIATRIC SURGERIES ON WEIGHT LOSS, MORTALITY AND DIABETES

Bariatric surgeries induce important weight loss, mainly in patients with higher baseline BMI. WL improves many obesity complications, as cardiovascular, respiratory, osteo-articular and improves carbohydrate metabolism since obesity is the most important predictor of diabetes development. In the prospective case-matched Swedish Obese Subjects Study (SOS), with surgical and control group, the maximum weight loss, after 1 or 2 years, was 32%, 25% and 20% of baseline for RYGB, vertical banded gastroplasty and gastric band. At 10 years of follow-up, it was stabilized at 25%, 16% and 14% respectively. In that study, 68% of the patients underwent gastroplasty and 13% RYGB. The mean change in body weight at 15 and 20 years were -16% and -18%<sup>(15)</sup>. About 10% of the participants in both arms, surgical and control, were diabetic. This huge weight loss has been largely reproduced with some variations according to the baseline BMI, surgery procedure and time of observation. In a large meta-analysis, biliopancreatic diversion (BPD) or duodenal switch induced a WL of 70% of the excess body weight followed by gastric bypass with 68% and 62% for gastric band<sup>(16)</sup>. Sleeve gastrectomy induced lower weight loss until 18 months of follow-up but, similar to RYGB thereafter<sup>(17)</sup> or, according to other studies, similar already after 1 year<sup>(18,19)</sup>. In a randomized control study, laparoscopic RYGB induced better weight control than LAGB at 5 years follow-up of, despite of more surgical complications<sup>(20)</sup>. Quite the reverse, intentional weight loss is difficult to maintain in the long-term.

Several studies have demonstrated an association of obesity and diabetes with cardio-vascular risk and high mortality<sup>(21,22)</sup>. Long-term reduction of cardiovascular and metabolic risk factors after bariatric surgery has been described many years ago, but a drop in mortality was described more recently. In the SOS, the hazard ratio for the 10 years mortality, adjusted for sex, age, and other risk factors, was 0.71 in the surgery group, as compared with the control group<sup>(23)</sup>. In a large retrospective study, with a mean follow-up of 7 years, including 7925 pairs of obese patients submitted to RYGB and matched controls from Utah, the surgical group had a 40% decrease of overall mortality, 56% by coronary disease, 92% by diabetes 61% by cancer, whereas mortality due to accidents and suicide increased by 58%<sup>(24)</sup>. In contrast, improved quality of life and social interactions and lower rates of depression, but not anxiety, have been described in the SOS<sup>(25,26)</sup>.

Furthermore, it is well known that glycemic control decreases long-term morbidity and mortality<sup>(27)</sup>, even if intensive glycemic control, by clinical therapy, in some studies was associated to a higher cardio-vascular risk<sup>(28)</sup>. Diabetes “remission” after



different bariatric surgery has been repeatedly described in small groups but also in large studies<sup>(29-33)</sup>. At 2 years of follow-up, 72% of the diabetic patients submitted to surgery in the SOS were in remission, with an adjusted Odds ratio of 8.42 vs. the control group<sup>(26)</sup>. Even if a relapse of diabetes was reported at 10 years follow-up, remission rates (adjusted Odds ratio vs. control=3.45) are extremely higher than those observed after lifestyle or pharmacological interventions.

Moreover, in the SOS study it is noteworthy the lower incidence of diabetes in non-diabetic surgical group: the risk of developing T2D was reduced by 96%, 84% and 78% after 2, 10 and 15 years respectively<sup>(34)</sup>, being the preventive effect more striking in subjects with impaired glucose tolerance (IGT), at baseline. On the other hand, randomized trials of clinical interventions reduced from 14 to about 67% the relative risk of diabetes incidence in high-risk population, like IGT. In the Da Qing study, clinical intervention as diet or physical activity or both were carried out during the first 6 years in IGT patients<sup>(35)</sup>. At the 23 years follow-up, diabetes incidence was reduced vs. controls (72.6 vs. 89.9%, HR of 0.55), emphasizing long-term clinical benefits. Notably, the delay time to the onset of diabetes was related to better outcomes. Moreover, the mortality drop was significant compared to the control group (28.1 vs. 38.4%, HR=0.71)<sup>(35)</sup>. These rates seem to be lower than those induced by bariatric surgeries but, the studies include many different lifestyle modifications and/or pharmacological therapy, follow-up length and study populations are different, so the comparison and interpretation of the results are not immediate<sup>(36,37)</sup>.

Factors associated to lack of remission or to recurrence of diabetes are lower BMI, older subjects, longer diabetes duration, insulin therapy, higher HbA1c at baseline and lower weight loss or weight regain<sup>(17)</sup>. The relapse or recurrence of diabetes parallels the length of the follow-up, from 26% at 5 years to 42% at 15 years after RYGB<sup>(17)</sup>. The type of surgery also influences the weight loss and diabetes outcomes. In fact, relapses or recurrence were not observed 10 years after BPD in a small group of newly diagnosed diabetic patients<sup>(31)</sup>.

*Summary: a) Bariatric surgeries are the most effective method to reduce weight; b) BPD; RYGB and SG induces more WL than restrictive procedures like LAGB; c) Bariatric surgeries reduces diabetes comorbidities; d) they reduce overall mortality by 40%; e) are the most effective procedure to treat T2D and to prevent its development in high risk populations.*

## DIABETES OUTCOMES INDUCED BY DIFFERENT BARIATRIC SURGERIES AND COMPARISON TO MEDICAL THERAPY

Buchwald et al., reported a meta-analysis counting 22094 patients including 1846 diabetic patients. Diabetes resolution (defined as discontinuation of diabetes related medications and blood glucose within the normal range) was achieved by 98.9% after BPD or duodenal switch, 83.7% after gastric bypass, 71.6% after gastroplasty and 47.9% after gastric banding<sup>(16)</sup>. In a more recent meta-analysis, the same authors found similar results and rates among bariatric techniques in

a subset of studies including only diabetic patients<sup>(38)</sup>. For the laparoscopic adjustable gastric banding, lower weight loss and rates of diabetes resolution, around 60%, were reported<sup>(38,39)</sup>. Co-morbidities like hypertension, dyslipidemia and sleep apnea also improved more after RYGB<sup>(39)</sup>.

At a 1 year follow-up, the ongoing Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently (STAMPEDE trial), demonstrated similar diabetes control, defined as glycated hemoglobin  $\leq 6\%$  after RYGB and sleeve gastrectomy, both around 40%. However, 28% of the SG group remained under anti-diabetic drugs therapy, while none of the RYGB group. A third group was submitted to intensive medical therapy alone and achieved higher HbA1c (7.5%) in spite of a larger use of drugs<sup>(18)</sup>. The just published 3 years follow-up reported a glycemic relapse (defined as a patient who had a HbA1c  $\leq 6\%$  at 1 year but did not maintain at 3 years) of 5%, 24% and 80% for RYGB, SG and medical therapy respectively<sup>(40)</sup>. In this way, the HbA1c  $\leq 6\%$  was achieved in 38% of RYGB, 24% of SG group and in only 5% of the patients on medical therapy. The diabetic patients in the STAMPEDE study initially had BMI of 27 to 43kg/m<sup>2</sup> and the weight lost at 1 year was similar in the surgical groups and lower in the intensive clinical therapy group but the weight reduction was higher in RYGB than in SG at 3 years follow-up<sup>(40)</sup>. Another comparison of RYGB and SG (SLEEVEPASS study) revealed similar WL and resolution of obesity-related comorbidities in a post-operative period of 6 months<sup>(41)</sup>. A very recent meta-analysis reported an overall diabetes remission around 90% after bypass surgeries (pooled data of RYGB and BPD) and 70% after gastric band<sup>(42)</sup>.

Mingrone and al reported even higher diabetes remission rates at 2 y follow-up after BPD (95%) compared to RYGB (75%) in obese patients while none of the patients under optimized medical therapy experienced diabetes remission<sup>(43)</sup>. All patients of both surgical groups discontinued oral hypoglycemic drugs and insulin therapy within 15 days after intervention. However, the HbA1c drop at 2 y was significantly higher in the BPD than in the RYGB in spite of similar weight loss, and was higher in both surgical groups compared to medical therapy group<sup>(43)</sup>.

In a small case-controlled trial, diabetic complications were reduced 10 years after BPD in very obese diabetic patients as compared to the matched controls. Diabetes remitted in the whole surgical group and insulin sensitivity increased while the prevalence of hypertension and hyperlipidemia strongly decreased or were no more present<sup>(31)</sup>. The predicted probability of coronary heart disease decreased in the first 2 years and remained low over the follow-up. In the STAMPEDE study at 3 years, cardiovascular biomarkers (blood pressure LDL, HDL cholesterol and Triglycerides) or related medications and albuminuria were significantly improved in the 2 surgical groups as compared to the medical therapy, but the maximal carotid intima-media thickness did not change<sup>(40)</sup>. Improvements of lipids profile and hypertension control were confirmed in other studies<sup>(42)</sup> and prevalence of renal dysfunction and or albuminuria also decreased after surgery<sup>(31,40)</sup>.

*Summary: a) randomized trials and observational studies provide solid evidence of superior effectiveness of bariatric*

*surgeries compared to conventional clinical treatment in inducing improvement or remission of diabetes and comorbidities. b) BPD is the most effective procedure to improve diabetes control, followed by the RYGB. c) SG is highly effective but similar or lower rates of WL and diabetes control compared to RYGB were observed. d) Restrictive surgeries are less effective than RYGB and BPD.*

## **BARIATRIC SURGERY IN DIABETIC PATIENTS WITH BMI UNDER 35kg/m<sup>2</sup>**

Fewer studies have addressed a more controversial issue, i.e. bariatric interventions in diabetic patients with a BMI lower than 35kg/m<sup>2</sup> including the overweight range (25 to 30kg/m<sup>2</sup>). While morbid obese patients obtain additional benefits, the purposes of surgery in patients under 35kg/m<sup>2</sup> is mainly diabetes and its complications relief. Observational studies have reported remission or improvement of diabetes and co-morbidities like hypertension and dyslipidemia following different types of bariatric surgeries also in these patients<sup>(44,45)</sup> with low rates of surgery complications<sup>(44-48)</sup>. Diabetes control or improvement of metabolic syndrome after gastric banding were superior to usual or intensive clinical therapy, in the BMI range 30 to 40kg/m<sup>2</sup>, as observed in few randomized clinical trials<sup>(46,48,49)</sup>. As in more obese patients, RYGB prompts better diabetes outcomes than gastric banding<sup>(50)</sup>. In a prospective study including 66 patients with long standing diabetes and BMI 30-35kg/m<sup>2</sup>, submitted to laparoscopic RYGB, diabetes remission was observed in 88% (HbA1c <6.5%) and improvement in 11% of the patients<sup>(47)</sup>. These impressive results are similar to those observed in patients with BMI higher than 35kg/m<sup>2</sup> and in agreement with weight reduction and diabetes remission in patients with BMI <35kg/m<sup>2</sup> compared to BMI>35kg/m<sup>2</sup> in the STAMPEDE<sup>(40)</sup>.

High efficacy in this population was reported also for less usual surgical interventions. Laparoscopic mini-gastric bypass, a new surgical procedure, induced a slightly lower weight reduction and diabetes improvement in patients with a BMI <35 compared to those with a BIM >35kg/m<sup>2</sup> (89 vs. 98%, p=0.09)<sup>(51)</sup>. DePaula et al., reported a high diabetes resolution or improvement in T2D patients with a BMI <35kg/m<sup>2</sup> by laparoscopic ileal interposition into the proximal jejunum and sleeve gastrectomy or ileal interposition associated with a diverted sleeve gastrectomy<sup>(52)</sup>.

Importantly, in the STAMPEDE trial, meeting the primary endpoint (HbA1c ≤6%) was predicted by a higher BMI reduction and shorter diabetes duration (less than 8 years), suggesting that surgical interventions should be carried out earlier in the diabetes progression<sup>(40)</sup>. Accordingly, higher BMI reduction and lower baseline HbA1c predicted the diabetes outcomes after laparoscopic adjustable gastric band<sup>(46)</sup>. In fact, in diabetic patients with long-standing diabetes and BMI between 25 and 30kg/m<sup>2</sup>, at 1year post-BPD we observed remission (defined as HbA1c <6.5%; fasting glucose <7.0mmol/L and 2 hours into oral glucose tolerance test (OGTT) <11.1mmol/L, without medications) in only 40% of patients, even if diabetes control strongly improved in all of them<sup>(33)</sup>. In agreement, Scopinaro et al. found a diabetes resolution with less astringent criteria in 83%

of T2D with an initial BMI between 25 and 34.9kg/m<sup>2</sup><sup>(53)</sup>. These rates are lower than those obtained for morbidly T2D after BPD and might be on account of the worse b-cell dysfunction in less obese diabetics. However, Cohen et al., did not found correlations of diabetes remission, improvement of HOMA-IR and of a roughly evaluated b-cell function with weight loss or diabetes duration<sup>(47)</sup>, suggesting weight-loss independent mechanisms. These mechanisms eventually are diverse by each type of surgery. In addition, the success rates depend on the baseline diabetes condition, follow-up length and adopted criteria of remission.

*Summary: 1) Bariatric procedures are superior to clinical therapy to control or induce remission of diabetes in patients with BMI <35kg/m<sup>2</sup>. 2) The remission rates are higher after RYGB, SG than gastric band. 3) Bariatric surgery seems to be more effective in obese T2D population than in overweight. 4) Longer follow-ups in large study populations are needed to assess the efficacy and durability of diabetes remission in non-obese lower BMI ranges.*

## **MECHANISMS OF DIABETES IMPROVEMENT**

Post prandial and fasting plasma glucose levels result from a perfect dynamic equilibrium among peripheral tissue glucose uptake, hepatic glucose production and b-cell function. Tissue insulin sensitivity is the main determinant of peripheral glucose uptake while hepatic insulin sensitivity and portal concentrations of glucagon and insulin determine hepatic glucose release. These major players are under control of many hormones, cytokines, incretins, autonomic nervous system (ANS), etc., which might be modified by surgery. Roughly, T2D results from a variable mix of insulin resistance and b-cell dysfunction. The main metabolic abnormalities of obese patients are peripheral, i.e. skeletal muscle, insulin resistance (IR), due to both impaired oxidative and non-oxidative glucose disposal; low hepatic glucose uptake and increased endogenous (hepatic) glucose production (HGP); increased lipolysis and lipid oxidation. The same abnormalities characterize T2D, but while obesity is associated to hyper insulin secretion, diabetes or impaired glucose tolerance is characterized by reduced insulin secretion in absolute terms or relative to the severity of insulin resistance (by insufficient compensation for IR).

Insulin action after bariatric interventions has been assessed using many measures or indices, the more frequent being plasma insulin concentration and homeostasis model of assessment of insulin resistance (HOMA-IR)<sup>(54)</sup>, but also other surrogates of insulin resistance are reported. Plasma insulin concentration is determined not only by insulin secretion, but also by hepatic insulin extraction and peripheral insulin clearance, a limitation for its use to assess IR or b-cell function. Another limitation is the lack of standardized assays for insulin measurement. HOMA-IR is calculated from a fasting concentration of glucose and insulin, is related to hepatic insulin resistance, is not a dynamic measure and depends of a sufficient residual insulin secretion.

Few studies have evaluated insulin sensitivity (IS) using the gold standard method, hyperinsulinemic euglycemic clamp<sup>(55,56)</sup>. During the clamp, insulin is infused in a constant rate. A variable rate of glucose, calculated from a frequent measure of plasma

concentration, is associated to maintain glycaemia constant. Higher resistance to the insulin action brings lower tissue glucose uptake, therefore, lower glucose infusion is needed. The clamp assesses the whole body glucose uptake mainly by peripheral tissues; infusion of glucose tracer (radiolabelled or stable isotopes) can be associated to assess hepatic glucose production.

### **Impact of bariatric surgery on insulin resistance (whole body and hepatic)**

The glucose homeostasis control, and the decrease of HOMA-IR within days after RYGB and BPD were similar to those reported following low calorie diets in face of equal and small weight reduction<sup>(57)</sup>. These results might be attributed to increased hepatic insulin sensitivity and, decline of hepatic glycogen and of glucose release<sup>(58,59)</sup>. In this way, it is very difficult to distinguish specific effects of the intervention from those of the strong caloric restriction in the early post-op, being the later one probable explanation. After RYGB, HOMA-IR remains low (around 15% of the baseline values) throughout at least 18 months in subjects with normal glucose tolerance (NGT), as well as in diabetic subjects. Unlike the early decrease after RYGB and BPD, HOMA-IR is reduced only 6 months after LAGB<sup>(58-60)</sup>. In other reports, it improved more and rapidly after RYGB and BPD as compared to the conventional diabetes therapy<sup>(40,61)</sup>. On the contrary, the long-term HOMA-IR decrease seems to be dependent of the amount of weight reduction<sup>(58,62)</sup>.

In line with HOMA-IR results, clamp studies have demonstrated important improvement of IR in NGT or T2D morbidly obese, but only after relevant weight loss (6 months to 2 years) induced by RYGB, LAGB or SG. The early IR drop was not confirmed<sup>(29,63)</sup> and insulin sensitivity improvement was predicted and proportional to the achieved body weight, similar to what happens after diet<sup>(14,29,63,64)</sup>. A 30% BMI reduction predicts insulin sensitivity to increase around 50%<sup>(65)</sup>.

In a series of patients submitted to RYGB, we found that both oxidative and non-oxidative glucose utilization improved, similarly in diabetic and non-diabetic patients<sup>(29)</sup>. An early (2 weeks) increased lipolysis favoring weight reduction was concomitant to the fall of insulinemia and may have impacted negatively on insulin sensitivity through lipotoxicity. The lipolysis normalized after 1 year, when body weight reduction flattened and insulin resistance was improved<sup>(29)</sup>. Conversely, BPD promptly improves insulin sensitivity beyond the effect of weight loss in NGT and in diabetic subjects, reaching levels higher than those of normal subjects<sup>(14,43,66)</sup>. In fact, normal insulin action on glucose clearance was observed as early as 10 days post-BPD before important WL, in NGT, IGT and T2D subjects<sup>(67)</sup>. T2D with BMI between 25 and 35kg/m<sup>2</sup> also had their insulin sensitivity normalized already 2 months after BPD<sup>(33)</sup>. Mechanisms linked specifically to BPD may be the lipid mal-absorption associated to marked reduction of intra-myocellular fat content, and normalization of glucose transporter 4 expression in skeletal muscle<sup>(68)</sup>. GIP increases fat deposition and insulin resistance and post-prandial levels were reduced by BPD, potentially contributing to better insulin action<sup>(59)</sup>. However, the mechanisms implicated in

insulin action improvement in all these procedures are not totally known.

Hepatic insulin resistance has a substantial role in the development of impaired glucose metabolism via both, high fasting glucose release and low postprandial hepatic glucose uptake. HGP is inhibited by insulin and stimulated by glucagon, and has been evaluated at fasting, during the euglycemic hyperinsulinemic clamp or during a meal test in yet fewer studies and in small populations due to the complex experimental setting. We have observed a small non-significant decrease of fasting HGP, 2 weeks after RYGB, in presence of lower insulinemia, thus suggesting an improvement of hepatic insulin resistance. A significant fasting HGP decrease was observed 1 year later<sup>(29)</sup>. On the other hand, Weijer et al reported a significant decrease already 14 days after RYGB<sup>(69)</sup>. A more complex study assessed hepatic glucose metabolism in morbidly obese with NGT or T2D before and 6 months after RYGB or SG using positron emission tomography, magnetic resonance spectroscopy and euglycemic hyperinsulinemic clamp. Before surgery, hepatic glucose uptake at fasting was similar to controls, whereas during clamp it was reduced and increased by 30-40% after intervention in association to the reduction of visceral adipose tissue. This finding agrees with the concept that visceral fat releases large amount of free fatty acids that impairs hepatic glucose uptake, increases hepatic insulin resistance, triglycerides in the liver and peripheral insulin resistance. This study also reported a normalization of HGP and of liver fat content while liver volume reduced but remained higher than normal<sup>(70)</sup>.

In addition, we also assessed HGP during a meal tolerance test before and after RYGB. Fasting HGP was higher and post-prandial HGP less suppressed in normal glucose tolerance (NGT) obese or T2D obese subjects as compared to lean controls. One year later, fasting HGP was unchanged while post prandial HGP was even greater (or still less suppressed) than before surgery. This result is in contrast to the above clamp results. Really, the time course of HGP curve changed, reminding a “dumping” pattern, since the peak occurred during the second and third hours postprandial, when glycaemia was already back to fasting levels or even lower levels<sup>(71)</sup>. The glucagon response to the meal is typically higher in T2D<sup>(72)</sup> and paradoxically it increased even more after RYGB<sup>(71,73)</sup>. The insulin-to-glucagon ratio decreased with the same time course of HGP, likely partially accounting for the increased HGP<sup>(71)</sup>. Similarly, insulin-to-glucagon ratio increased after BPD and, post-prandial HGP did not normalize, remaining less suppressed than in controls<sup>(33)</sup>. Taken all results together, both RYGB and SG seem to improve hepatic insulin resistance by decreasing glucose production and increasing uptake. The unexpected increase during the postprandial period after RYGB and BPD needs to be further investigated.

*Summary: a) the similar early post-operative and post-diet decrease of HOMA-IR might be attributed to caloric restriction effect on HGP. b) Insulin resistance improves after RYGB, SG and LGB proportionally to weight reduction, whereas BPD improves IR early and normalizes it even in still obese subjects. c) The improvement of insulin sensitivity, similar between diabetic and non-diabetic obese patients, includes oxidative and non-oxidative*



glucose utilization. d) At long-term, hepatic glucose metabolism improves or normalizes in concert with decreased visceral fat, but the response to the meal deserves more investigation. e) More studies are needed especially in T2D patients with lower BMIs.

### Impact of bariatric surgeries on Insulin secretion and gastrointestinal hormones

In T2D there is a failure of  $\beta$ -cell function, even if insulin secretion frequently is higher than in NGT subjects. The glucose intolerance starts when secretion is insufficient to compensate for the prevailing IR<sup>(62,74)</sup>. The ability of weight loss, induced by diet or bariatric surgery, to decrease plasma insulin has been repeatedly reported, but as discussed above the interpretation of insulinemia may be biased, not given accurate information of “real secretion” and not allowing the assessment of many functional parameters of  $\beta$ -cell function. Fasting measures does not reproduces the dynamic changes induced by meal and does not assess the entero-insular axis control, which is stimulated by meal. The insulin response to intravenous glucose gives an estimation of glucose-dependent insulin secretion, excluding the effects of the entero-insular axis. In this case, the most used are the intravenous glucose tolerance test (IVGTT) and the hyperglycemic clamp. In the later, plasma glucose is acutely raised and maintained high by a continuous glucose infusion. The induced hyperglycemia stimulates endogenous insulin secretion. Both tests allow evaluation of the acute and early insulin secretion, or first phase (first 10 minutes after glucose infusion), and the late second phase<sup>(75)</sup>. The most frequently performed oral tests are glucose tolerance test (OGTT) and many kinds of meal tolerance test (MTT). The rate of glucose absorption and effect during an OGTT are quite different of a usual meal that contains fat, proteins and fibers. On the other hand, OGTT is a standardized test while MTT has been applied with many different nutrient composition and calorie amounts in liquid or solid formulas making comparisons very difficult. However, MTT seems to be the more physiological approach. Mathematical models, using the results of insulin, glucose and C-peptide concentrations from the OGTT and the MTT, are carried out to investigate some other aspects of  $\beta$ -cell function. Thus, insulin secretion can be calculated from C-peptide

deconvolution and mathematical modeling and, a curve of secretion is constructed. The most important parameter is the dose-response relationship between insulin release and plasma glucose concentrations. The mean slope of the dose-response function is taken to represent  $\beta$ -cell glucose sensitivity, i.e. the sensitivity of  $\beta$ -cells to glucose. Characteristically, it is very low in diabetic patients<sup>(76)</sup>.

Regarding surgical effects, RYGB, BPD and SG induces rapid reduction of fasting plasma insulin<sup>(23,29-33,43,59)</sup>. MTT and OGTT carried out after RYGB confirmed the large decrease of fasting insulinemia and important changes of the time course of glucose, insulin, C-peptide and insulin secretion curves were observed<sup>(32,71)</sup>. The new distorted pattern follows the oral glucose appearance into the plasma (investigated by glucose kinetics). There is a faster and greater peak with most glucose absorbed during the first hour and a steeper decrease thereafter<sup>(71)</sup>, as outlined in Figure 1. A similar shift to left of glucose and insulin secretion curves was observed after 15 days and 1 year post SG<sup>(32)</sup>. The total insulin secretion and the insulin concentrations during oral tests do not change substantially even if plasma glucose was decreased, demonstrating an improved relationship of insulin secretion with glucose<sup>(70,71)</sup>. Nevertheless controversial results regarding insulin secretion during OGTT or MTT have been reported<sup>(58)</sup>.

Fasting plasma insulin concentrations decrease not only due the reduced secretion but also due to increased insulin clearance induced by weight loss after RYGB, BPD and SG<sup>(70,71)</sup>. After many surgical interventions,  $\beta$ -cell glucose sensitivity increases to double or more in obese T2D patients. Nonetheless,  $\beta$ -cell glucose sensitivity rests still markedly depressed in comparison with lean healthy individuals<sup>(32,31,70,71,77)</sup>.

In T2D patients with BMI under 35kg/m<sup>2</sup>, the improvement of  $\beta$ -cell glucose sensitivity post-BPD was higher in those that experienced diabetes remission (remitters) *vs.* non-remitters, even if both groups had a marked amelioration of glucose control<sup>(33)</sup>. In these patients, insulin sensitivity improved till normal range, equally in diabetes remitters and non-remitters, supporting the hypothesis that worse diabetes outcome must be a consequence of poorer initial and lesser recovery of  $\beta$ -cell function<sup>(33)</sup>. The better or worse outcome of glucose tolerance is related to the initial degree of  $\beta$ -cell dysfunction also in morbidly T2D submitted to RYGB<sup>(78)</sup>. The still impaired  $\beta$ -cell function,

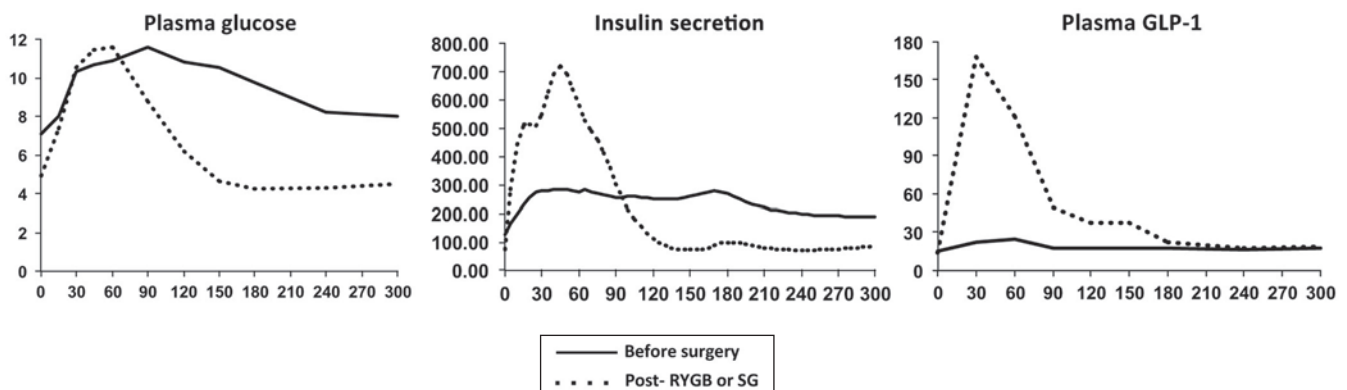


Figure 1.



especially the decreased glucose sensitivity, may therefore signal the possibility of diabetes relapse if the disease progress or if weight is regained worsening insulin sensitivity.

The amelioration of  $\beta$ -cell dysfunction has many possible mechanisms: caloric restriction lowers glucose and insulin concentrations, the consequent removal of glucose toxicity may enhance glucose sensitivity; the drop of insulin resistance relieves the workload of b-cells; and increased action of entero-insular axis on b-cells.

Oral glucose stimulates insulin release above intravenous glucose infusion even when plasma glucose levels are the same. This difference of insulin secretion, termed *incretin effect*, is mainly mediated by the gastrointestinal hormones, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). The incretin effect is blunted in diabetic patients<sup>(79,80)</sup>. The gastrointestinal L cells and K cells in contact with ingested nutrients release GLP-1 and GIP, thus potentiating secretion after glucose ingestion. Among other effects, GLP-1 inhibits while GIP stimulates glucagon release by pancreatic  $\alpha$ -cells<sup>(81)</sup>. GLP-1 is decreased in many but not in all diabetic patients<sup>(82)</sup> and, its administration improves diabetes control through improved  $\beta$ -cell function, decreased glucagon release and decreased HGP<sup>(83,84)</sup>. RYGB and SG, but not gastric band or diet, induces an equally and massive increase in GLP-1 concentration and an increased incretin effect, early as at 1 month follow-up, that are maintained for years<sup>(59,71,73,78)</sup>. Interesting, the time course and shape of GLP-1 and GIP responses are similar to oral glucose appearance, plasma glucose and insulin curves<sup>(71)</sup>, suggesting that the altered gastrointestinal transit over stimulates GLP-1 secretion. The meal-induced hyperglucagonemia<sup>(71,73)</sup> might, partially, be attributed to increased GIP levels, even if the causes remain undetermined. However, the effect of bariatric surgery is controversial, since increased, decreased or unchanged post-prandial glucagon and GIP levels were shown<sup>(58)</sup>. The relationship between GLP-1 increment and insulin secretion improving diabetes control after bariatric surgery as a weight-independent mechanism is far from to reach a consensus. If the putative weight-independent effects of bypass surgeries on glycemic control are important after weight stabilization are still unanswered.

### Adiponectin and inflammatory markers

Adiponectin, a hormone secreted by adipose tissue, paradoxically reduced in obesity and in diabetes, is directly related with insulin sensitivity and indirectly to HGP. Weight loss, mainly the large reduction after bariatric surgeries increases adiponectin potentially impacting on insulin sensitivity and decreasing hepatic steatosis<sup>(13,59)</sup>. The changes of and the role of leptin and resistin post bariatric surgeries even if intensely studied are still controversial<sup>(13,59)</sup>, and will not be reviewed here.

Obesity and T2D are low-grade inflammatory diseases. Many inflammatory molecules are released by the adipose tissue and they can contribute to diabetes development by impacting on insulin action or insulin secretion. Weight loss is associated to an important decrease of these inflammatory markers<sup>(85)</sup>. The

extent of their influence improving IR and insulin secretion after bariatric surgeries still warrants more investigation.

### Intestinal microbiota

Another area of intense research is intestinal microbiota and its influence on nutrient absorption, energy extraction and expenditure and inflammation. In animal models of obesity and in obese humans there is, among other microbiota modifications, a shift towards more *Firmicutes* and reduced *Bacteroidetes* (the 2 major bacteria phyla of gut microbiota)<sup>(13)</sup>. Alterations in the composition and capacity of gut microbiota potentially contribute to obesity and insulin resistance, lead to systemic inflammation and to non-alcoholic fatty liver disease development<sup>(86)</sup>. Furthermore, dietary interventions and gastric bypasses modify the microbiota pattern. Particularly the microbe *Faecalibacteriumprausnitzii*, less abundant in diabetics and obese persons and inversely related to inflammatory markers, increases after gastric bypass<sup>(86-88)</sup>. If modifications of gut microbiota are maintained at long-term, the cause-effect relationship with obesity, weight loss, inflammation, and insulin action are not well understood.

*Summary: a) RYGB, BPD, SG and ileal interposition improve  $\beta$ -cell function, doubles the b-cell glucose sensitivity, without reach normal values. b) Insulin secretion time course is synchronous to the accelerated glucose absorption and a massive GLP-1 release. c) There is a paradoxical increase of meal-induced hyperglucagonemia in some studies on diabetic patients. d) Relief of inflammation and intestinal microbiota modification are promising but deserves more investigation. e) Diabetes and  $\beta$ -cell function improvements seem to be less marked in less obese patients. f) More importantly, the extent of previous  $\beta$ -cell dysfunction is predictive of diabetes remission both in obese and in non-obese patients.*

### COMPLICATIONS OF BARIATRIC SURGERIES

Even if bariatric interventions are associated with low rates of complications and good outcomes, the risk-benefit should be weighted. Perioperative complications were more frequent after RYGB than AGB, even if the mortality of both techniques is lower than 0.3%<sup>(39)</sup>. As bariatric techniques have changed a lot in the last decade, Chang and cols<sup>(42)</sup> performed a meta-analysis with more up-to-date data, starting at 2003 till 2012, counting about 160 000 patients from randomized clinical trial (RCT) and observational studies. The performed surgeries were grouped as those including bypasses (RYGB and BPD), AGB, vertical banded gastroplasty and sleeve gastrectomy. They reported low rates of overall perioperative (<30 days) mortality of 0.08 in randomized clinical trials and 0.22 in observational studies and, postoperative mortality (>30 days) of 0.31 and 0.35 respectively<sup>(42)</sup>. Complications like bleeding, stomal stenosis, leak, vomiting, reflux and nutritional or electrolyte abnormalities were higher for Gastric Bypasses than gastric banding (21 vs. 13 in RCT and 12 vs. 78% in observational studies), while reoperations were more frequent for adjustable gastric band (3 vs. 12; and 5 vs. 7%)<sup>(42)</sup>. The nutritional deficiencies are very frequent after

bypasses, in particular after BPD, requiring a lifelong vitamins and trace elements supplementation. Furthermore, the reported low complications usually are from academic institutions and may be lower than observed in general clinical settings; the work of the surgical and clinical team and the surgeon expertise are very relevant for the intervention success. Really, greater surgical skill of the bariatric surgeon is associated with fewer rates of postoperative complications<sup>(89)</sup>.

In conclusion, bariatric surgeries induce high rates of short and long-term diabetes remission or improvement, diverse according to the surgical intervention and with low frequency of complications. Rates of diabetes relapse are not well known, but the time free-of-disease should ameliorate diabetes complications and mortality. The mechanisms are still not completely understood; encompass many effects like improved or normalized insulin action, better b-cell function, lower inflammation and complex changes of gastrointestinal hormones. Efforts to understand these mechanisms may boost the development of new clinical approaches for T2D and may allow optimization of the “metabolic surgeries”.

## REFERENCES

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765): 557-67. Comment in: *Lancet*. 2011; 377(9781):1917; author reply 1917-8. *Lancet*. 2011; 377(9765):529-32. *Lancet*. 2011; 377(9781):1916-7; author reply 1917-8.
2. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 378(9785): 31-40. Comment in: *Lancet*. 2011; 378(9785):3-4; *Lancet*. 2012; 379(9825):1487-8.
3. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9): 1431-7.
4. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006;355(8): 763-78. Comment in: *N Engl J Med*. 2006; 355(8):758-60; *Curr Hypertens Rep*. 2007; 9(1):5-6; *N Engl J Med*. 2006;355(25):2699; author reply 2700-1.
5. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
6. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, McCullough PA, Ren Fielding C, Franklin BA; American Heart Association Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(15):1683-701.
7. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(6): 628-42. Comment in: *Diabet Med*. 2011;28(8):884-5. Republished in: *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(4):433-47.
8. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995; 222(3):339-50.
9. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2003; 238(4):467-84.
10. Kashyap SR, Daud S, Kelly KR, Gastaldelli A, Win H, Brethauer S, et al. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on beta-cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(3):462-71.
11. Rubino F. From bariatric to metabolic surgery: definition of a new discipline and implications for clinical practice. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(12): 369.
12. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32(11):2133-5.
13. Ashrafian H, Athanasiou T, Li JV, Bueter M, Ahmed K, Nagpal K, et al. Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev*. 2011;12(5): e257-72.
14. Castagneto M, Mingrone G. The effect of gastrointestinal surgery on insulin resistance and insulin secretion. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(6): 624-30.
15. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007; 357(8): 741-52. Comment in: *N Engl J Med*. 2007;357(8):818-20; *J Fam Pract*. 2007; 56(11):893; *Engl J Med*. 2007; 357(25):2633; author reply 2634; *Gastroenterology*. 2008;134(1):358-9; *Prev Cardiol*. 2008;11(1):56-9.
16. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292(14): 1724-37. Erratum in: *JAMA*. 2005; 293(14): 1728. Comment in: *JAMA*. 2005; 293(14):1726; author reply 1726.
17. Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, Delgado S, Lacy A, Vidal J. GLP-1 and the long-term outcome of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Ann Surg*. 2013; 257(5): 894-9.
18. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 366(17): 1567-76.
19. Yaghoobian A, Tolan A, Stabile BE, Kaji AH, Belzberg G, Mun E, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy achieve comparable weight loss at 1 year. *Am Surg*. 2012;78(12): 1325-8.
20. Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3(2):127-32; discussion 132-3.

21. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.* 2010;362(9): 800-11. Comment in: *Rev Clin Esp.* 2011; 211(10):533-4.; *Ann Intern Med.* 2010; 153(2):JC1-13; *N Engl J Med.* 2010; 362(21):2030; author reply 2031; *N Engl J Med.* 2010; 362(21):2030-1; author reply 2031; *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6(6):296.
22. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009; 373(9669): 1083-96. Comment in: *Lancet.* 2009;374(9684):113; author reply 114; *Evid Based Med.* 2009;14(5):152; *Lancet.* 2009; 373(9669):1055-6; *Lancet.* 2009;374(9684):113-4; author reply 114.
23. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013; 273(3): 219-34.
24. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007; 357(8): 753-61. Comment in: *N Engl J Med.* 2007; 357(25):2633-4; author reply 2624; *N Engl J Med.* 2007; 357(8):818-20;2633-4; author reply 2634; *Gastroenterology.* 2008; 134(1):358-9.
25. Karlsson J, Taft C, Rydén A, Sjöström L, Sullivan M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(8):1248-61.
26. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273(3): 219-34.
27. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359(15): 1577-89. Comment in: *Curr Diab Rep.* 2009; 9(1):9-10.; *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009; 5(3):138-9; *Evid Based Med.* 2009;14(1):9-10; *Prev Cardiol.* 2009; 12(1):51-8.; *N Engl J Med.* 2008;359(15):1618-20; *ACP J Club.* 2008; 149(6):4; *Evid Based Nurs.* 2009; 12(1):14; *Curr Diab Rep.* 2009; 9(1):63-4.
28. Bianchi C, Del Prato S. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes-outcome-lessons learned from large clinical trials. *Rev Diabet Stud.* 2011; 8(3): 432-40.
29. Camastra S, Gastaldelli A, Mari A, Bonuccelli S, Scartabelli G, Frascerra S, et al. Early and longer term effects of gastric bypass surgery on tissue-specific insulin sensitivity and beta cell function in morbidly obese patients with and without type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2011;54(8): 2093-102.
30. De Paula AL, Stival AR, Halpern A, DePaula CC, Mari A, Muscelli E, et al. Improvement in insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function following ileal interposition with sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients: potential mechanisms. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(8): 1344-53.
31. Iaconelli A, Panunzi S, De Gaetano A, Manco M, Guidone C, Leccesi L, et al. Effects of bilio-pancreatic diversion on diabetic complications: a 10-year follow-up. *Diabetes Care.* 2011;34(3):561-7.
32. Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, Baldi S, Barsotti E, Guarino D, et al. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9): E1372-9.
33. Astiarraga B, Gastaldelli A, Muscelli E, Baldi S, Camastra S, Mari A, et al. Biliopancreatic diversion in nonobese patients with type 2 diabetes: impact and mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2765-73.
34. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2012;367(8):695-704. Comment in: *N Engl J Med.* 2012; 367(8):764-5.; *Internist (Berl).* 2013;54(5):639-44; *Rev Clin Esp.* 2013;213(1):61; *N Engl J Med.* 2012;367(19):1863-4; author reply 1864; *N Engl J Med.* 2012;367(19):1862-3; author reply 1864.
35. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. pii:S2213-8587(14)70057-9.
36. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343-50. Comment in: *ACP J Club.* 2001;135(3):101; *N Engl J Med.* 2001;345(9):696; author reply 696-7; *BMJ.* 2001;323(7319):997; *N Engl J Med.* 2001;344(18):1390-2.
37. Yoon U, Kwok LL, Magkidis A. Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2013;62(2):303-14.
38. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248-56.
39. Tice JA, Karliner L, Walsh J, Petersen AJ, Feldman MD. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. *Am J Med.* 2008;121(10):885-93. Comment in: *Am J Med.* 2009;122(6):e9; author reply e11.
40. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, Aminian A, Pothier CE, Kim ES, Nissen SE, Kashyap SR; the STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 3-Year outcomes. *N Engl J Med.* 2014;370(21):2002-13.
41. Helmiö M, Victorzon M, Ovaska J, Leivonen M, Juuti A, Peromaa-Haavisto P, et al. Comparison of short-term outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric bypass in the treatment of morbid obesity: A prospective randomized controlled multicenter SLEEVEPASS study with 6-month follow-up. *Scand J Surg.* 2014 Feb 12.
42. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014;149(3):275-87.
43. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1577-85. Comment in: *N Engl J Med.* 2012;367(5):473-4; author reply 474-6; *N Engl J Med.* 2012; 366(17):1635-6; *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(6):317; *Ann Intern Med.* 2012; 157(2):JC2-12; *Internist (Berl).* 2013;54(5):639-44; *Ann Intern Med.* 2013;158(11):821-4; *Rev Clin Esp.* 2012; 212(9):461; *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(15):2249-53; *Natl Med J India.* 2012;25(5):281-3; *J Fam Pract.* 2013;62(1):30-2.
44. Boza C, Muñoz R, Salinas J, Gamboa C, Klaassen J, Escalona A, et al. Safety and efficacy of Roux-en-Y gastric bypass to treat type 2 diabetes mellitus in non-severely obese patients. *Obes Surg.* 2011;21(9): 1330-6.



45. Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, Ewing B, Maher AR, Hu J, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. *JAMA*. 2013;309(21):2250-61. Comment in: *JAMA*. 2013;309(21):2274-5; *Ann Intern Med*. 2013;159(8):JC3.
46. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(3):316-23. Comment in: *Arch Surg*. 2008;143(7):708-10; *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(8):438-9; *JAMA*. 2008;299(3):341-3; *JAMA*. 2010;303(23):2357; *JAMA*. 2008;299(18):2146; author reply 2146-7; *Evid Based Med*. 2008;13(4):108; *ACP J Club*. 2008;149(1):3.
47. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajchenberg BL, Cummings DE. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1420-8. Comment in: *Diabetes Care*. 2013;36(6):e79; *Diabetes Care*. 2012;35(7):1399-400; *Diabetes Care*. 2013;36(4):e59.
48. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Skinner S, Progetto J, McNeil J, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144(9):625-33. Comment in: *Curr Diab Rep*. 2008;8(1):5-6; *Ann Intern Med*. 2006;144(9):689-91; *Evid Based Med*. 2006;11(5):146; *ACP J Club*. 2006;145(2):41.
49. Serrot FJ, Dorman RB, Miller CJ, Slusarek B, Sampson B, Sick BT, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery and nonsurgical therapy in adults with type 2 diabetes mellitus and body mass index <35 kg/m<sup>2</sup>. *Surgery*. 2011;150(4):684-91.
50. Lee WJ, Hur KY, Lakadawala M, Kasama K, Wong SK, Lee YC. Gastrointestinal metabolic surgery for the treatment of diabetic patients: a multi-institutional international study. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(1):45-51.
51. Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m<sup>2</sup>. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(5):945-52.
52. DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, Vencio S, Machado CA, Mota BR, et al. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Endosc*. 2008;22(12):2670-8.
53. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Fried M, et al. Effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in patients with BMI 25 to 35. *Ann Surg*. 2011;253(4):699-703.
54. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. Comment in: *Diabetes Care*. 2002;25(10):1891-2; *Diabetologia*. 2012;55(11):2863-7.
55. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-23. Comment in: *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(6):E1141-3.
56. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens*. 1998;16(7):895-906.
57. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, Phillips SE, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1438-42.
58. Bradley D, Magkos F, Klein S. Effects of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2012;143(4):897-912.
59. Rao RS, Yanagisawa R, Kini S. Insulin resistance and bariatric surgery. *Obes Rev*. 2012;13(4):316-28.
60. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, Knowles G, Stubbs RS. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. *Obes Surg*. 2005;15(4):474-81. Comment in: *Obes Surg*. 2005;15(4):459-61.
61. De Carvalho CP, Marin DM, de Souza AL, Pareja JC, Chaim EA, de Barros Mazon S, et al. GLP-1 and adiponectin: effect of weight loss after dietary restriction and gastric bypass in morbidly obese patients with normal and abnormal glucose metabolism. *Obes Surg*. 2009;19(3):313-20.
62. Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Maria Sironi A, Natali A, Muscelli E, Mingrone G, Mari A. Beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:S26-33.
63. Campos GM, Rabl C, Peeva S, Ciovia R, Rao M, Schwarz JM, et al. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(1):15-23.
64. Pereira JA, Lazarin MA, Pareja JC, de Souza A, Muscelli E. Insulin resistance in nondiabetic morbidly obese patients: effect of bariatric surgery. *Obes Res*. 2003;11(12):1495-501.
65. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(3):514-20.
66. Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med*. 2005;118(1):51-7.
67. Mari A, Manco M, Guidone C, Nanni G, Castagneto M, Mingrone G, et al. Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: role of insulin sensitivity and beta cell function. *Diabetologia*. 2006;49(9):2136-43.
68. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, et al. Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes*. 2002;51(1):144-51.
69. De Weijer BA, Aarts E, Janssen IM, Berends FJ, van de Laar A, Kaasjager K, et al. Hepatic and peripheral insulin sensitivity do not improve 2 weeks after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(6):1143-7.
70. Immonen H, Hannukainen JC, Iozzo P, Soinio M, Salminen P, Lepomäki V, et al. Effect of bariatric surgery on liver glucose metabolism in morbidly obese diabetic and non-diabetic patients. *J Hepatol*. 2013;60(2):377-83.
71. Camastra S, Muscelli E, Gastaldelli A, Holst JJ, Astiarraga1 B, Baldi S, et al. Long-term effects of bariatric surgery on meal disposal and  $\beta$ -cell function in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes*. 2013;62(11):3709-17. Comment in: *Diabetes*. 2013;62(11):3671-3.
72. Muller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. *N Engl J Med*. 1970;283(3):109-15.
73. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2479-85.
74. Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2008;135(1):122-30.
75. Ferrannini E, Mari A. Beta cell function and its relation to insulin action: a critical appraisal. *Diabetologia*. 2004;47(5):943-56.
76. Mari A, Schmitz O, Gastaldelli A, Oestergaard T, Nyholm B, Ferrannini E. Meal and oral glucose tests for assessment of  $\beta$ -cell



- action: modelling analysis in normal subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(3):E1159-66.
77. De Paula AL, Stival AR, Halpern A, De Paula CC, Mari A, Muscelli E, et al. Improvement in insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function following ileal interposition with sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients: potential mechanisms. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(8):1344-53.
  78. Nannipieri M, Baldi S, Mari A, Colligiani D, Guarino D, Camastra S, et al. Roux-en-Y Gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4391-9. Comment in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(11):4336-8.
  79. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986;29(1):46-52. Comment in: *Diabetologia.* 2012;55(7):1865-8.
  80. Muscelli E, Mari A, Casolaro A, Camastra S, Seghieri G, Gastaldelli A, et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008;57(5):1340-8.
  81. Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2004;47(3):357-66.
  82. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia.* 2011;54(1):10-8.
  83. Muscelli E, Casolaro A, Gastaldelli A, Maria A, Seghieri G, Astirraga B, et al. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2818-26. Comment in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2626-8.
  84. Seghieri M, Rebelos E, Gastaldelli A, Astirraga BD, Casolaro A, Barsotti E, et al. Direct effect of GLP-1 infusion on endogenous glucose production in humans. *Diabetologia.* 2013;56(1):156-61.
  85. Goktas Z, Moustaid-Moussa N, Shen CL, Boylan M, Mo H, Wang S. Effects of bariatric surgery on adipokine-induced inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:69.
  86. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489(7415): 242-9.
  87. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022-3. Comment in: *Nature.* 2006;444(7122):1009-10.
  88. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010;59(12):3049-57.
  89. Birkmeyer JD, Finks JF, O'Reilly A, Oerline M, Carlin AM, Nunn AR, Dimick J, Banerjee M, Birkmeyer NJ; Michigan Bariatric Surgery Collaborative. Surgical skill and complication rates after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1434-42. Comment in: *N Engl J Med.* 2013;369(15):1466-7; *J Urol.* 2014;191(2):437-8; *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(4):1089-92; *N Engl J Med.* 2014;370(3):285.