

Fundada em 1989

Triênio 2014-2017

Presidente

Antonio Carlos Lopes

Vice-Presidente

César Alfredo
Pusch Kubiak

Secretário

Mário da Costa
Cardoso Filho

1º Tesoureiro

Sergio Emmanuele Graff

Diretores

Assuntos Internacionais

Luis Roberto Ramos

Marketing e Publicidade

Maria de Fátima
Guimarães Couceiro

**Educação Médica
à Distância**

Milton Glezer

**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

231

"Outubro rosa" – o que há por trás desta iniciativa?

"Pink October" - what is behind this initiative?

Cassio Cardoso-Filho, Cesar Cabello dos Santos, Julia Yoriko Shinzato

233

Câncer de próstata: o que sabemos de novo

Prostate cancer: what newness we know

João Padua Manzano

ARTIGOS ORIGINAIS

235

Avaliação da qualidade de vida de idosos em hemodiálise pelo questionário KDQOL

Evaluation of quality of life in elderly patients on hemodialysis using KDQOL questionnaire

Maria Aparecida B. de Candia, Ana Amélia Martinez Fayer, Regina Aparecida Tavares Garcia, Maria Fernanda Camargo, Sandra Laranja, Cristiane Bitencourt Dias

240

Perfil medicamentoso de pacientes sob tratamento de terapia renal substitutiva em um Hospital do Rio Grande do Sul

Medical profile of patients under treatment of replacement of renal function in a Hospital of Rio Grande do Sul

Cristiane Locatelli, Stella Spavevello, Christiane de Fátima Colet

246

Aminotransferases analysis in patients with dengue serotype IV

Análise das aminotransferases em pacientes com dengue sorotipo IV

Felício Stenio Schuenck Rozete, Mariana Brasileiro Vieira Puppo, João Tadeu Damian Souto Filho, José Ramos Glória, Luiz José de Souza

251

Prevalência de sobrepeso e obesidade em diabéticos tipo 2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia de um Hospital Universitário

Prevalence of overweight and obesity in diabetes type 2 patients treated in Endocrinology clinic of a University Hospital

Liana Luz Lima, Aline Dantas de Sá, Ângela Siqueira de Figueiredo, Rilva Lopes de Sousa Muñoz

257

Análise da terapia antimicrobiana empírica em infecção de corrente sanguínea por *Pseudomonas aeruginosa* em um hospital universitário

Analysis of empirical antimicrobial therapy in Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections in a university hospital

Leandro dos Santos Maciel Cardinal, Felipe Aparecido Ferreira da Cruz, Jaqueline Pilon de Meneses, Guilherme Henrique Furtado

262

Perfil de pacientes portadores de Doença de Chagas em Rio Branco, Acre, Brasil

Profile of patients chagas disease carriers in Rio Branco, Acre, Brazil

Régia Beltrão Teixeira, Sandra Márcia Carvalho de Oliveira

RELATOS DE CASOS

266

An atypical spondylodiscitis: case report

Uma espondilodiscite atípica: relato de caso

Lilian Sousa, Diana Moura, Vera Frazão Vieira, Susana Travassos Cunha, João Santos

269

Aneurisma de aorta abdominal infrarrenal. Relato de caso

Infrarenal aortic aneurysm. Case report

Lucas Alves Teixeira Oliveira¹, Leonardo Kado Takeda, Joaquim Domingos Soares, Júlio César de Oliveira, Renato Dalascio Lopes

273

Atypical haemolytic uraemic syndrome. Two cases

Síndrome hemolítico-urêmica atípica. Relato de dois casos

Ana Terra Morena Queiroz, Hemilanna Hadassa Silva Matozinho, Maria do Rosário Ferraz Roberti

276

Polymyositis due to *Toxoplasma gondii* in an immunocompetent patient

Polimiosite por Toxoplasma gondii em paciente imunocompetente

Yuri Guimarães Tavares, Débora Tosi Torres, Mariana Brasileiro Vieira Puppo, Felício Stenio Schuenck Rozete, Regina Célia de Souza Campos Fernandes, Luiz José de Souza

278

Aspergilose pulmonar necrotizante e aspergiloma pulmonar

Necrotizing pulmonary aspergillosis and pulmonary aspergilloma

Cátia Isabel Ferreira da Silva Guimarães, Sandra Afonso André, Fernando José Dias Nogueira

ARTIGOS DE REVISÃO

282

Tumores e hiperplasias adrenocorticais: identificação de possíveis doenças hereditárias

Recognition of hereditary diseases related to adrenocortical tumors and hyperplasias

Rodolfo Andrade Weidmann, Jefferson Crespigio, Natasha Guimarães Ludwig, Duarte Pignatelli, Isabelle Bourdeau, Tânia Longo Mazzucco

289

Lúpus eritematoso sistêmico e gravidez: uma revisão da literatura

Lupus erythematosus and pregnancy: a review of the literature

Lais Vieira da Silva, Luiza Helena Ribeiro

296

A bioética e os cuidados de fim da vida

Bioethics and end of life care

Maria de Lourdes Feitosa Lima, Sergio Tavares de Almeida, Rodrigo Siqueira-Batista

303

Os 12 pontos-chave da reabilitação após artroplastia total do joelho

The 12 keypoints for rehabilitation after total knee arthroplasty

François Luthi, Luis Carlos Pereira, Brigitte M. Jolles

AGRADECIMENTOS

310

“Outubro rosa” – o que há por trás desta iniciativa?

“Pink October” - what is behind this initiative?

Cassio Cardoso-Filho¹, Cesar Cabello dos Santos¹, Julia Yoriko Shinzato¹

Na esteira da eficiência do rastreamento organizado visando a prevenção secundária da neoplasia invasiva do câncer do colo uterino a partir da segunda metade do século XX, notadamente através da disseminação da colpocitologia oncótica cervical, que reduziu a morbimortalidade decorrente por esta neoplasia¹, as ações de saúde dos programas de atenção integral à saúde da mulher, na sequência, se voltaram para aquela que se tornaria a neoplasia feminina mais relevante: o câncer de mama (CM). Dados do Instituto Nacional do Câncer estimaram mais de 57.120 novos casos de CM para o ano de 2014, correspondendo a 20,8% de todas as neoplasias nas mulheres brasileiras², excetuando-se o câncer de pele não-melanoma.

Convém observar que, diferentemente do que ocorreu com o câncer de colo uterino, as estratégias de prevenção primária são limitadas, uma vez que ainda hoje as estratégias preconizadas se referem ao controle populacional da obesidade, do consumo imoderado de álcool, e do uso de hormônios exógenos³.

A obesidade pode ser responsável por até 17% dos casos novos de câncer de mama na pós-menopausa, apesar de um efeito protetivo aventado na pré-menopausa em função de ciclos anovulatórios. É importante ressaltar que mesmo as pacientes já tratadas por câncer de mama se beneficiam do controle da obesidade, pois tendem a apresentar maior intervalo livre de doença e maior sobrevida global⁴. O consumo de álcool aumenta o risco relativo em 28%, possivelmente pelo aumento de precursores de carcinógenos por vias ainda não completamente determinadas⁵.

Quanto ao uso de hormônios exógenos, está estabelecido o aumento de risco com o uso de terapia hormonal (TH) por mais de cinco anos consecutivos, mormente com os esquemas que utilizam estrogênios conjugados associados a progestogênios sintéticos de uso contínuo⁶, mesmo após longos períodos após a suspensão da TH⁷, sendo recomendado o seu uso na menor dose e no tempo mais curto possíveis para controle de sintomas climatéricos graves.

Das estratégias de prevenção secundária, o auto-exame mensal das mamas, outrora amplamente sugerido e estimulado na população para a prevenção do CM, desde o início deste século permanece indicado apenas para conscientização corporal da saúde feminina⁸, posto o bloqueio imposto por questões sociais, sua baixa acurácia, além de questões deletérias como aumento de ansiedade e cancerofobia.

O exame clínico das mamas realizado anualmente pelo tocoginecologista ou mastologista, e a mamografia realizada bianualmente entre 50 e 69 anos, são os métodos preconizados para o rastreamento na rotina da atenção integral à saúde da mulher pelo Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde no Brasil, apoiado por recomendações da Organização Mundial da Saúde^{9,10,11}. Porém, as sociedades de classe de tocoginecologistas (FEBRASGO), mastologistas (SBM) e radiologistas (CBR) preconizam a mamografia anualmente a partir dos 40 anos.

Esta controvérsia, por si só, já denota que não se tem, passados mais de 30 anos das primeiras recomendações para o rastreamento mamográfico, o mesmo impacto como se teve para o “papanicolaou” em relação ao câncer de colo uterino. As evidências científicas do rastreamento mamográfico permanecem sendo questionadas, como no alardeado e controverso estudo canadense¹² publicado em fevereiro de 2014, mas os crescentes avanços na tecnologia implementada nos mamógrafos atuais tendem a apresentar nuances que só terão sua validade atestada em mais algumas décadas¹³.

O movimento mundial “Outubro Rosa” atesta a inquietação com esta questão do CM, sua prevenção, e à necessidade de pacientes, grupos de apoio, instituições de pesquisa e de assistência. Assim, a mobilização da sociedade, de empresas e entidades converge para esta causa, ainda que um olhar crítico deva ser dirigido no que tange especialmente a interesses comerciais e de marketing social que, se por um lado podem enlevar adequadamente a atenção, por outro podem ser motivo para desvios éticos e de orientação inadequada em saúde pública¹⁴. Cabe a cada um dos agentes de saúde ser multiplicador de corretas e adequadas informações em uma sociedade em que a diversidade de fontes pode suplantar a qualidade do conteúdo.

1. Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, SP, Brasil – DTG/FCM/UNICAMP.

REFERÊNCIAS

- van Ballegooijen M, Habbema JD, van Oortmarsen GJ, Koopmanschap MA, Lubbe JT, van Agt HM. Preventive Papsmears: balancing costs, risks and benefits. *Br J Cancer*. 1992; 65(6):930-3.
- Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. Estimativa /2014. Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2014. [citado 2015 Out 08]. Disponível em http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/outros-destaques/estimativa-de-incidencia-de-cancer-2014/estimativa_cancer_24042014.pdf
- Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. Tipos de câncer: mama [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2014. [citado 2015 Out 08]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>
- Byers T, Sedjo RL. Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(3): R125-34.
- Jayasekara H, MacInnis RJ, Room R, English DR. Long-Term Alcohol Consumption and Breast, Upper Aero-Digestive Tract and Colorectal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alcohol Alcohol*. 2015 Sep 22. [Epub ahead of print]
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33. Comment in: *JAMA*. 2002;288(3):366-8. *JAMA*. 2005;293(11):1322; author reply 1322-3. *ACP J Club*. 2002;137(2):41. *Evid Based Nurs*. 2003;6(1):20. *JAMA*. 2002;288(22):2819; author reply 2823-4. *Evid Based Med*. 2008; 13(5):142. *South Med J*. 2014;107(11):696-7.
- Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, Simon MS, Johnson KC, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, Adams-Campbell LL, Nassir R, Lessin LS, Prentice RL. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):296-305. Comment in: *JAMA Oncol*. 2015 ;1(3):283-5.
- Nelson AL. Controversies regarding mammography, breast self-examination, and clinical breast examination. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(3):413-27.
- World Health Organization. WHO Classification of tumours of the Breast. 4th ed. Lyon; WHO; 2008. (IARC WHO Classification of Tumours, n. 4)
- US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 17;151(10):716-26, W-236. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2010;152(10):688. *Ann Intern Med*. 2010;152(3):199-200.
- Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18(4): CD001877. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4):CD001877.
- Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014;348:g366.
- Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Hacker A, Nofzt MR, Katalinic A. Conclusions for mammography screening after 25-year follow-up of the Canadian National Breast Cancer Screening Study (CNBSS). *Eur Radiol*. 2015 May 28. [Epub ahead of print]
- Basen R. Pink-shaded marketing [Internet]. [cited 2015 Oct 08]. Available from: <http://www.sportsonearth.com/article/62332742>

Câncer de próstata: o que sabemos de novo

Prostate cancer: what newness we know

O estudo sobre o câncer de próstata tem se desenvolvido muito nos últimos anos, nos permitindo conhecer uma quantidade enorme de informações moleculares, celulares e clínicas. Os avanços tecnológicos na biologia de sistemas permitiram a caracterização detalhada de genômica, epigenômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica e demais alterações em amostras de tumores, porém não conseguimos obter respostas ainda do que fazer com todas estas informações. Apesar deste avanço espetacular ao nível molecular, o câncer de próstata continua a ser um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Entre os homens, os cânceres de próstata, pulmão, cólon e reto são responsáveis por cerca de 50% de todos os cânceres diagnosticados recentemente. O PSA (Antígeno Prostático Específico) é um dos marcadores de tumores mais utilizados. Apesar de ser uma ferramenta utilizada no diagnóstico precoce ou no rastreamento do Câncer de Próstata, apresenta inconvenientes, principalmente devido à sua baixa especificidade. Mais de cinquenta por cento dos homens com PSA superior a 4,0ng/ml apresentam a primeira biópsia negativa. Uma nova geração de biomarcadores está surgindo no sentido de tentar complementar o exame de PSA, ou quem sabe substituí-lo. Embora a identificação e desenvolvimento de marcadores melhores em relação ao diagnóstico, o foco principal que devemos priorizar na pesquisa do câncer de próstata é a identificação marcadores qualitativos, para que possamos detectar quais tumores de próstata serão clinicamente significativos. A questão atual é poder distinguir entre quais tumores serão agressivos e se tornarão uma ameaça à vida, quais terão maior probabilidade de invasão extra-prostática e potencial metastático, daqueles cânceres indolentes que não vão modificar a expectativa de vida do paciente. Ao nível molecular, pesquisas estão buscando terapias que visam os mecanismos moleculares da resposta imunológica do câncer da próstata. Estas terapias incluem as vacinas de antígenos tumorais, ativadores de células dendríticas, ativadores da imunidade inata e terapia celular. Outros esforços têm sido na prevenção do câncer de próstata com foco na via de metabolização da testosterona. No entanto, os resultados dos dois maiores ensaios randomizados controlados com placebo, PCPT e REDUCE, têm alimentado muitas controvérsias sobre o uso de inibidores da 5 α -reductase na prevenção do câncer de próstata. A finasterida e a dutasterida estão entre os agentes mais utilizados para prevenir o desenvolvimento ou a progressão do câncer da próstata. Eles têm mostrado potencial na prevenção da progressão clínica entre homens com câncer de próstata de baixo risco que estão em tratamento com vigilância ativa. No entanto, a recomendação do seu uso na prevenção primária para o câncer de próstata ainda é cointroverso.

Reconhecemos que o diagnóstico do câncer da próstata baseado no aumento dos PSA, a baixa acurácia da biópsia por amostragem aleatória e a subjectividade da interpretação do patologista são problemas que necessitam de melhoria. Neste sentido, novas estratégias de imagem surgiram como a ressonância magnética multiparamétrica e a fusão desta com a ultra-sonografia trans-retal. Dados da literatura sugerem que a biópsia guiada pela RM multiparamétrica levou a um aumento da detecção de cânceres clinicamente significativos, de alto grau, com menor detecção de tumores de baixo grau, clinicamente indolentes.

Além disso, a ressonância magnética multiparamétrica pode ser considerada em diferentes cenários clínicos, como na diminuição de biópsias desnecessárias, diminuição da detecção de doença indolente, persistência da suspeita de câncer de próstata em homens com biópsia anterior negativa, e naqueles com elegibilidade para a vigilância ativa como tratamento. Recentemente, um estudo realizado em 265 pacientes com PSA elevado e biópsia anterior guiada por US negativa, a biópsia guiada por RM diagnosticou câncer de próstata em 41% dos pacientes e a maioria deles (87%) eram clinicamente significativo. No entanto, este método têm algumas limitações, incluindo desconforto relacionado à posição do paciente, o aumento dos custos relacionados com a duração do procedimento, e a exigência de equipamentos especiais não-magnéticos.

Em 2011 um estudo mostrou que os cães podem ser treinados para detectar câncer de próstata pelo cheiro da urina com uma taxa de sucesso significativo. Ao analisar 33 pacientes com câncer de próstata, eles relataram uma sensibilidade e especificidade de 91%. Recentemente, outro estudo mostrou que dois cães treinados detectaram compostos orgânicos voláteis do câncer de próstata em amostras de urina, atingindo sensibilidade e especificidade maiores que 97%. Estes dados comprovam que sabemos muito pouco sobre o câncer de próstata, e nos incentiva a redobrar os esforços para melhorar a sua detecção e tratamento.

É imprescindível que os esforços combinados dos urologistas, oncologistas, patologistas, biólogos e radioterapeutas podem contribuir muito para melhorar a nossa compreensão da complexidade do câncer de próstata, e uma abordagem multidisciplinar ajudará a esclarecer os conceitos existentes, classificar o conhecimento atual, e sugerir abordagens alternativas para a descoberta de biomarcadores que precisam ser traduzidos para a prática clínica.

João Padua Manzano

Professor Afiliado Doutor

Disciplina de Urologia

Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

REFERÊNCIAS

1. Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z, et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2014 ;15(11):e484-92.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
3. Crawford ED, Ventii K, Shore ND. New biomarkers in prostate cancer. *Oncology (Williston Park).* 2014;28(2):135-42. Comment in: *Oncology (Williston Park).* 2014 ;28(2):143-4, C3. *Oncology (Williston Park).* 2014;28(2):142-3.
4. Ernst B, Anderson KS. Immunotherapy for the treatment of breast cancer. *Curr Oncol Rep.* 2015;17(2):5.
5. Richard PO, Finelli A. 5-Alpha reductase inhibitors in active surveillance. *Curr Opin Urol.* 2014;24(3):324-8.
6. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambroek T, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol.* 2012;62(5):902-9.
7. Cornu JN, Cancel-Tassin G, Ondet V, Girardet C, Cussenot O. Olfactory detection of prostate cancer by dogs sniffing urine: a step forward in early diagnosis. *Eur Urol.* 2011;59(2):197-201. Comment in: *Eur Urol.* 2011;60(4):e29; author reply e30. *Eur Urol.* 2011;59(2):202-3.
8. Taverna G, Tidu L, Grizzi F, Torri V, Mandressi A, Sardella P, et al. Olfactory system of highly trained dogs detects prostate cancer in urine samples. *J Urol.* 2015;193:1382-7.
9. Stone L. Prostate cancer: sniffing out prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2014;11:662.1

Avaliação da qualidade de vida de idosos em hemodiálise pelo questionário KDQOL

Evaluation of quality of life in elderly patients on hemodialysis using KDQOL questionnaire

Maria Aparecida B. de Candia¹, Ana Amélia Martinez Fayer², Regina Aparecida Tavares Garcia², Maria Fernanda Camargo², Sandra Laranja¹, Cristiane Bitencourt Dias^{1,2}

Recebido do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Hospital Samaritano de São Paulo.

RESUMO

JUSTIFICATIVA: A expectativa média de vida no Brasil aumentou e observa-se um crescimento no número de idosos com doença renal crônica. **OBJETIVO:** Avaliar a qualidade de vida obtida através do questionário KDQOL (*Kidney Disease Quality of Life*) em idosos em hemodiálise, correlacionando os dados desse questionário com idade e condições socioeconômicas. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal em pacientes com idade maior que 60 anos, portadores de doença renal crônica em hemodiálise em dois centros da cidade de São Paulo (Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e Hospital Samaritano). Para mensurar os indicadores de qualidade de vida, foi aplicado o questionário KDQOL uma hora antes da realização da sessão de hemodiálise. **RESULTADOS:** Foram estudados 18 pacientes com média de idade de 71,3±6,8 anos, sendo 61,1% do sexo masculino, 77,7% brancos, com tempo de tratamento hemodialítico de 29,2±27,6 meses, todos realizando 3 sessões semanais, com duração de 3,8±0,4h por sessão e a grande maioria (61%) realizando sessões por fistula arterio-venosa. Os escores pior avaliados foram saúde geral, função sexual, funcionamento físico e efeitos da doença renal. Foi encontrada correlação negativa de idade com o estímulo por parte da equipe de diálise e com saúde geral, sendo esses efeitos mais perceptíveis nos pacientes com maior escolaridade. **CONCLUSÃO:** A importância de mensurar a qualidade de vida em pacientes idosos em hemodiálise justifica-se pela real possibilidade de atuação multidisciplinar e melhoria de muitos escores, como o da função emocional.

Descritores: Insuficiência renal crônica; Qualidade de vida; Perfil de impacto da doença; Questionários

ABSTRACT

IMPORTANCE: The average life expectancy in Brazil has increased and there has been a growth in the number of elderly patients with chronic kidney disease. **OBJECTIVE:** To evaluate quality of life obtained through the KDQOL (Kidney Disease Quality of Life) questionnaire in elderly patients on hemodialysis, correlating the data with age and socioeconomic status. **METHODS:** This was a cross-sectional study in patients aged 61 years and older, with chronic kidney disease on hemodialysis in two centers of São Paulo (Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Hospital Samaritano). To measure the indicators of quality of life, KDQOL questionnaire (Kidney Disease Quality of Life) was applied one hour prior to the hemodialysis session. **RESULTS:** We studied 18 patients with a mean age of 71.3±6.8 years, 61.1% male, 77.7% whites, in hemodialysis treatment for 29.2±27.6 months, each doing 3 weekly sessions, lasting 3.8±0.4 h per session and the vast majority (61%) holding sessions for arterio-venous fistula. The worst scores were assessed general health, sexual function, physical functioning and effects of kidney disease. Age showed a negative correlation with stimulation by dialysis staff and overall health, these being most noticeable effects in patients with higher education levels. **CONCLUSION:** The importance of measuring the quality of life in elderly patients on hemodialysis is justified by the real possibility of multidisciplinary work and improvement of many scores, such as the emotional function.

Keywords: Kidney failure, chronic; Quality of life; Questionnaire

INTRODUÇÃO

A expectativa média de vida no Brasil aumentou de 70 para 73,1 anos na última década, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Esse aumento da população idosa pode ser acompanhado do aumento da incapacidade funcional e de doenças crônicas. Estudo realizado com 1958 idosos entre os anos de 2001 e 2002 na cidade de Campinas-SP, mostrou que com o envelhecimento há uma significativa piora das condições físicas, da percepção do aspecto físico, saúde geral, vitalidade, da condição emocional e social, mensuradas através do questionário de qualidade de vida SF-36 (Short Form Health Survey with 36 questions).⁽¹⁾

1. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

2. Hospital Samaritano de São Paulo.

Data de submissão: 21/01/2015 – Data de aceite: 27/01/2015

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Maria Aparecida B de Candia
Avenida Onze de junho, 259 – casa 01 – Vila Clementino
E-mail: mabcandia@yahoo.com.br

Qualidade de vida é uma definição aberta a diversas interpretações. Em estudo realizado com 365 idosos no interior de São Paulo, as definições desse grupo para qualidade de vida foram principalmente: preservação dos relacionamentos interpessoais, ter uma boa saúde e ter equilíbrio emocional.⁽²⁾

A doença renal crônica (DRC) pode ter impacto sobre a qualidade de vida decorrente de vários fatores tais como: convívio com doença irreversível (incurável), tratamento rigoroso que provoca modificações alimentares, modificações das atividades sociais e de trabalho, entre outros.⁽³⁾

Nos últimos 20 anos observa-se um crescimento no número de idosos com doença renal crônica. De acordo com o Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2010, a prevalência de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos em diálise era de 30,7%.⁽⁴⁾ Os idosos em hemodiálise possuem características clínicas peculiares que devem ser consideradas. De maneira geral possuem maior número de comorbidades, necessitam de maior número de hospitalizações, de medicamentos, e usam mais os serviços de saúde do que a população mais jovem.⁽⁵⁾

Sobre qualidade de vida de idosos em hemodiálise, Santos observou correlação negativa da idade com a capacidade funcional, aspectos físicos, dor e vitalidade, avaliados através do questionário SF-36.⁽⁶⁾ Mandoorah et al., identificaram piores escores de qualidade de vida em pacientes acima de 60 anos comparados aos mais jovens.⁽⁷⁾

Diversos aspectos justificam o interesse em estudar qualidade de vida em idosos portadores de doença renal crônica. Informações podem ser obtidas sobre o impacto da doença nas atividades diárias, identificação de problemas específicos, avaliação do tratamento e adesão do paciente.⁽⁸⁾ Para Law, alcançar um estado de bem-estar físico e mental é possível, e este pode ser obtido por meio da recuperação da autonomia, das atividades de trabalho e lazer, da preservação da esperança e do senso de utilidade destes indivíduos.⁽⁹⁾

Outro questionário usado para a avaliação de qualidade de vida em diálise é o KDQOL (em inglês: *Kidney Disease Quality of Life*), onde em alguns trabalhos mostrou-se confiável e mais específico para pacientes em diálise⁽¹⁰⁾, entretanto, ainda existem poucos estudos com esta ferramenta em pacientes idosos em hemodiálise.

Desta forma o objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade de vida, obtida através do questionário KDQOL, de idosos em hemodiálise, correlacionando os dados desse questionário com idade e condições socioeconômicas.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal de pacientes com idade superior a 60 anos, portadores de doença renal crônica em hemodiálise em dois centros da cidade de São Paulo (Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e Hospital Samaritano), para avaliação de qualidade de vida através do questionário KDQOL.

Critérios de inclusão

Pacientes portadores de doença renal crônica, com idade superior a 60 anos, com mais de três meses em hemodiálise e que

deram o seu consentimento expresso informado para participar do estudo.

Critérios de exclusão

Pacientes renais crônicos em hemodiálise com idade inferior ou igual a 60 anos, ou que não tinham condições para responder aos questionários por motivos de compreensão ou por doença, ou que tinham menos de 3 meses de tratamento hemodialítico.

Aplicação do questionário de qualidade de vida

Para mensurar os indicadores de qualidade de vida, foi aplicado o questionário KDQOL uma hora antes da realização da sessão de hemodiálise, em uma sala silenciosa, estando presentes somente o paciente e o pesquisador treinado para a aplicação do questionário.

As respostas obtidas por esse questionário são transformadas em escores que variam de 0 a 100, sendo que representam a porcentagem do possível total de escore obtido, dando o significado de que quanto maior o escore, isto é, mais próximo de 100, melhor foi a avaliação do item. Este questionário é o mais completo para avaliação de qualidade de vida de pacientes com doença renal crônica e abrange as funções da saúde, com a lista de sintomas/problemas, efeitos da doença renal, sobrecarga da doença renal, funções cognitivas, qualidade da interação social, função sexual, sono, suporte social, estímulo por parte da equipe de diálise, satisfação do paciente, funcionamento físico, função física, dor, bem-estar emocional, função emocional, função social e energia e fadiga.⁽¹⁰⁾

Análise estatística

Os resultados foram apresentados em média±desvio padrão (DP) para os dados numéricos e em porcentagem para os dados categóricos. Comparações dos dados numéricos entre dois grupos foram feitas aplicando-se o test *t Student* não pareado. As comparações dos dados categóricos entre grupos diferentes foram feitas pelo teste de Fisher e as correlações obtidas pela análise de correlação de *Pearson*. Valores com significância foram considerados quando $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelos comitês de ética dos dois hospitais onde o estudo foi realizado, números (0101/11-Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e 41/12-Hospital Samaritano).

RESULTADOS

Foram estudados 18 pacientes com média de idade de 71,33±6,83 anos, sendo 61,1% do sexo masculino e 77,7% brancos. O tempo médio de tratamento hemodialítico foi de 29,2±27,6 meses, todos realizando 3 sessões semanais com duração de 3,8±0,4h por sessão, e a grande maioria (61%) realizando as sessões através de fístula arterio-venosa. As causas da doença renal crônica foram de nefropatia diabética em 48%, relacionada a hipertensão arterial em 12% e 40% de causa não definida.

Sobre aspectos socioeconômicos, 5,5% dos pacientes tinham primeiro grau incompleto, 33,4% tinham primeiro grau completo, 38,8% segundo grau completo e 22,3% grau superior completo. Quanto a renda mensal familiar informada, 27,7% tinham renda de 1 a 2 salários mínimos, 50% renda de 3 a 5 salários mínimos, e 22,3% renda maior que 5 salários. A maioria dos pacientes (83,3%) possuía um parceiro.

Em relação ao questionário KDQOL, as médias mais baixas dos escores foram em saúde geral, $47,2 \pm 13,7$; função sexual, $47,2 \pm 13,9$; funcionamento físico, $39,0 \pm 23,3$; função emocional, $33,3 \pm 45,7$; efeitos da doença renal, $49,3 \pm 20,4$; energia e fadiga de $59,1 \pm 20,2$; sono de $64,2 \pm 15,5$; dor de $61,3 \pm 34,9$ e função social, $64,5 \pm 23,9$.

A média dos demais escores foi da lista de sintomas/problemas de $73,5 \pm 18,4$; funções cognitivas, $82,9 \pm 20,9$; qualidade da interação social de $82,9 \pm 17,6$; suporte social, $79,6 \pm 37,7$; estímulo por parte da equipe de diálise de $76,3 \pm 25,3$; satisfação do cliente de $70,3 \pm 16,7$ e bem-estar emocional $71,7 \pm 21,5$.

Foram realizadas correlações da idade com todos os escores avaliados pelo KDQOL e encontramos correlação negativa da idade com o estímulo por parte da equipe de diálise ($r=-0,57$, $p=0,012$) e com a saúde geral ($r=-0,47$, $p=0,04$), figuras 1 e 2, respectivamente. Houve também correlação positiva da função física com a função emocional ($r=0,50$, $p=0,032$), não sendo encontrada correlação entre outros escores.

Analisando o KDQOL a partir do grau de escolaridade, onde 7 pacientes tinham primeiro grau completo ou incompleto e 11 o segundo grau com ou sem ensino superior, observamos que o grupo com menor escolaridade apresentou menor efeito da doença renal em sua vida ($84,6 \pm 14,9$ vs $62,2 \pm 19,9$, $p=0,03$), menor sobrecarga da doença renal ($59,8 \pm 10,7$ vs $42,6 \pm 22,6$, $p=0,04$) e se sentiram mais estimulados por parte da equipe de diálise ($91,0 \pm 11,8$ vs $67,0 \pm 27,5$, $p=0,02$).

DISCUSSÃO

Neste estudo os piores escores avaliados numa população idosa em hemodiálise foram: saúde geral, função sexual, funcionamento físico, função emocional, efeitos da doença renal, energia e fadiga, sono, dor e função social. Foi encontrada correlação negativa da idade com o estímulo por parte da equipe de diálise e com saúde geral, sendo esses efeitos mais perceptíveis nos pacientes com maior escolaridade.

Em estudo brasileiro sobre qualidade de vida com 223 pacientes idosos de 12 centros de hemodiálise em Belo Horizonte, o pior escore foi em relação ao funcionamento físico do paciente, sendo esse dado muito pior entre os pacientes com mais de 80 anos e do sexo feminino.⁽¹¹⁾ Em estudo de Lopes et al., usando diversas faixas etárias, os escores relacionados ao aspecto físico se destacaram em todos os grupos, sendo pior no grupo acima de 65 anos.⁽¹²⁾ De forma semelhante Mingard et al., observaram piores escores na população idosa, sobretudo nas dimensões relacionadas à capacidade física.⁽¹³⁾ Esses estudos são concordantes com nossos dados, onde também encontramos baixos escores de funcionamento físico. Entretanto, estudo em pacientes idosos sem doença renal crônica, também realizado no Brasil, mostrou

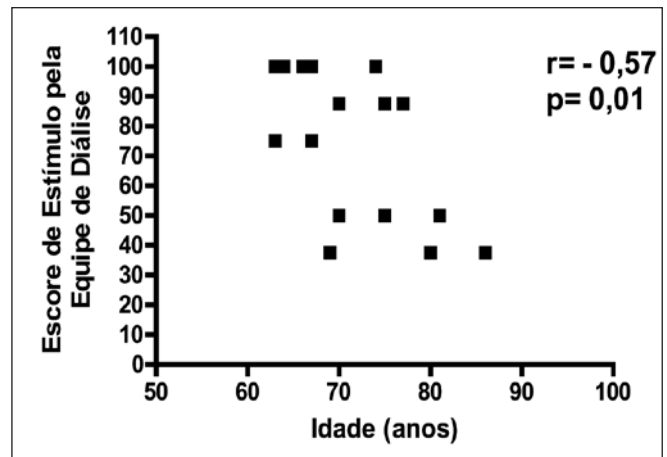


Figura 1. Correlação da idade com o escore de estímulo pela equipe de diálise.

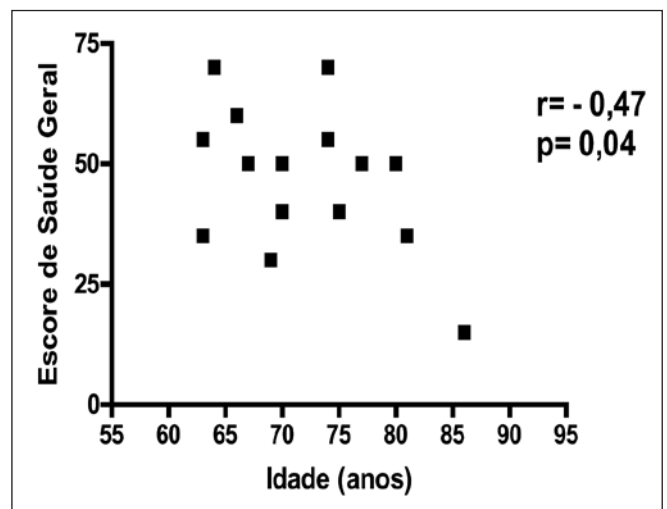


Figura 2. Correlação entre idade e escore de saúde geral.

que o envelhecimento comprometia o funcionamento físico do paciente⁽¹¹⁾, portanto, não é possível atribuir isoladamente à hemodiálise o papel de comprometimento físico desses pacientes.

As perguntas do KDQOL para o escore de função emocional são direcionadas para avaliar o comprometimento das atividades da vida diária, como, trabalho e atividades que o paciente gosta a partir da auto-referência de sentir-se deprimido ou muito ansioso. Deste modo, pelo fato de se avaliar atividades da vida diária, a avaliação da função emocional pode ser influenciada pela função física. Autores como, Pereira et al., demonstraram que o escore baixo do domínio físico pode influenciar os demais domínios, como por exemplo, o domínio emocional/psicológico.⁽¹⁴⁾ Isso corrobora o nosso achado de função emocional com escore muito baixo e com correlação positiva com a função física. A depressão (auto-referida) é considerada como uma das comorbidades mais comuns em pacientes renais crônicos.⁽¹⁵⁾ As características restritivas do tratamento, como o longo tempo gasto no tratamento, dificuldade para viajar, restrições quanto

à dieta, restrições de líquidos, dependência de uma máquina para sobreviver e principalmente conviver com uma doença crônica grave, podem contribuir com um estado de depressão nesses pacientes.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Em relação à avaliação do escore estímulo por parte da equipe de diálise, outros estudos com pacientes idosos em tratamento hemodialítico demonstraram que os profissionais de saúde precisam compreender as respostas das pessoas nas diferentes situações vivenciadas dentre os diferentes ciclos de vida, respeitando a individualidade de cada um, principalmente no momento da doença.^(1,2) Outros pesquisadores ao estudarem qualidade de vida, ressaltam que o apoio multiprofissional é fundamental para que o paciente renal crônico e sua família possam assimilar e responder melhor à vivência da doença crônica e ao tratamento.⁽¹⁾ A partir dessas colocações, pode-se conjecturar que a sessão de hemodiálise é uma possibilidade para a equipe de saúde interagir com o paciente e auxiliá-lo no suprimento das suas necessidades. No tempo de permanência na clínica as ações da equipe de saúde podem se reverter em processo educativo, como por exemplo, o diálogo sobre as medicações, esclarecimento de dúvidas, orientações sobre esportes e lazer, visando criar condições satisfatórias para o bem-estar do paciente.⁽⁵⁾ Duarte et al., afirmam que avaliações periódicas da qualidade de vida dos pacientes podem permitir a identificação daqueles com piores escores, os quais poderão eventualmente receber suporte especializado.⁽¹⁸⁾

É interessante avaliar se outras modalidades de tratamento da doença renal crônica poderiam ter melhor impacto na qualidade de vida de pacientes idosos, incluindo dentre essas modalidades além das diálises e transplante, a manutenção de tratamento conservador. Arenas et al., avaliando qualidade de vida em população adulta, comparando os métodos de hemodiálise e diálise peritoneal automatizada, observaram como única diferença um melhor escore no aspecto físico nos pacientes submetidos a hemodiálise.⁽¹⁹⁾ Em estudo de Tamura et al., a hemodiálise de pacientes idosos moradores de casas de repouso e portadores de múltiplas co-morbidades foi associada a piora das atividades diárias e aumento de mortalidade.⁽²⁰⁾

CONCLUSÃO

Nossos resultados constatam um prejuízo na qualidade de vida de idosos com doença renal crônica, destacando piores escores nos domínios dos aspectos do funcionamento físico e função emocional. Houve correlação negativa da idade com o estímulo por parte da equipe de diálise e com saúde geral, mais evidente nos pacientes com maior escolaridade. Espera-se contribuir com o desenvolvimento de futuras investigações multiprofissionais em nefrologia, direcionadas a atividades educativas desses pacientes. Entretanto, em decorrência do número pequeno de pacientes participantes deve-se ter cautela na interpretação deste estudo.

- Kidney Failure, Chronic/physiopathology
- Kidney Failure, Chronic/psychology
- Kidney Failure, Chronic/therapy*
- Male

- Middle Aged
- Quality of Life*
- Questionnaires
- Renal Dialysis/psychology*
- Sickness Impact Profile*
- Socioeconomic Factors
- United States

REFERÊNCIAS

1. Lima MG, Barros MB, Cesar CL, Goldbaum M, Carandina L, Ciconelli RM. Health related quality of life among the elderly: a population-based study using SF-36 survey. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(10):2159-67.
2. Vecchia RD, Ruiz T, Bocchi SC, Mangini SC, Corrente JE. Qualidade de vida na terceira idade: um conceito subjetivo. *Rev Bras Epidemiol*. 2005;8 (3):246-52.
3. Castro M, Caiuby AV, Draibe SA, Canziani ME. Qualidade de vida de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise avaliada através do instrumento genérico SF-36. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49 (3):245-9.
4. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. *J Bras Nefrol*. 2011; 33(4):442-7.
5. Lima-Costa MF, Veras R. Saúde Pública e envelhecimento. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(3):700-1.
6. Santos PR. Relação do Sexo e da Idade com Nível de Qualidade de Vida em Renais Crônicos Hemodialisados. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52: 356-9.
7. Mandoorah QM, Shaheen FA, Mandoorah SM, Bawazier SA, Alshohaib S. Impact of demographic and comorbid conditions on quality of life of hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(2):432-7.
8. Taylor E, editor. *Health psychology*. Boston: McGrawHill; 1999.
9. Law M. Participation in the occupations everyday life. *Am J Occup Ther*. 2002;56 (6): 640-9.
10. Duarte PS, Miyazaki MC, Ciconelli RM, Sesso R. Tradução e adaptação cultural do instrumento de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos (KDQOL-SFTM). *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):375-81.
11. Braga SF, Peixoto SV, Gomes IC, Acúrcio FA, Andrade AI, Cherghiglia ML. Factors associated with health related quality of life in elderly patients on hemodialysis. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(6):1127-36.
12. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Goodkin DA, Fukuhara S, Mapes DL, Young WE, et al. Factors associated with health-related quality of life among hemodialysis patients in the DOPPS. *Qual Life Res*. 2007;16(4) 545-57. Erratum in: *Qual Life Res*. 2007;16(6):1095.
13. Mingard G, Cornalba L, Cortinovis E, Ruggiata R, Mosconi P, Apolone G. Health-related quality of life in dialysis patients: a report from na Italian study using the SF-36 Health Survey. *DIA-QOL group. Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(6):1503-10.
14. Pereira LP, Guedes MV. Hemodiálise: a percepção do portador renal crônico. *Cogitare Enferm*. 2009;14(4):689-95.
15. Martins MR, Cesarino CB. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. *Rev Latinoam Enferm*. 2005;13 (5):670-6.
16. Guerini Rocco D, Mercieri A, Yavuzer G. Multidimensional health-status assessment of chronic hemodialysis patients: the impact on quality of life. *Eura Medicophys*. 2006;42(2):113-9.
17. Vázquez I, Valderrábano F, Fort J, Jofré R, López-Gómez JM,

- Moreno F, Sanz-Guajardo D; Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group. Psychosocial factors and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Qual Life Res.* 2005;14(1):179-90.
18. Duarte SP, Miyasaki MC, Ciconelli RM, Sesso R. Tradução e adaptação cultural do instrumento de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos (KDQOL-SFTM). *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(4):375-81.
 19. Arenas GV, Barros LF, Lemos FB, Martins MA, David-Neto E. Qualidade de Vida: comparação entre diálise peritoneal automatizada e hemodiálise. *Acta Paul Enferm.* 2009;22(Esp. 1):535-9.
 20. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2009;361(16):1539-47. Comment in: *N Engl J Med.* 2009;361(16):1597-8. *N Engl J Med.* 2010;362(5):468-9; author reply 469.

Perfil medicamentoso de pacientes sob tratamento de terapia renal substitutiva em um Hospital do Rio Grande do Sul

Medical profile of patients under treatment of replacement of renal function in a Hospital of Rio Grande do Sul

Cristiane Locatelli¹, Stella Spanevello¹, Christiane de Fátima Colet¹

Recebido da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul.

RESUMO

OBJETIVO: Identificar e avaliar o perfil medicamentoso de pacientes sob terapia renal substitutiva em um hospital nível IV do noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. **MÉTODOS:** Estudo transversal, quali-quantitativo, realizado nos meses de agosto a setembro de 2013. Foram realizadas entrevistas para o levantamento de dados socioeconômicos, farmacoterapêuticos, sendo estes dados confirmados no prontuário, além do autorrelato para avaliar conhecimento sobre seus medicamentos. **RESULTADOS:** Dos 91 pacientes, 52,7% eram mulheres, com idade média de 59,35 (DP±13,1), e a média do tempo de tratamento hemodialítico foi de 2 anos e 7 meses. A média de medicamentos utilizados foi de 7,79±2,88 por paciente, 96,7% relataram ter outra doença, além da doença renal, perfazendo uma média de 3,12 doenças. Quanto aos medicamentos, verificou-se que os pacientes utilizavam em maior número: complexo B e ácido fólico (72,5%), furosemida (58,2%), omeprazol (52,7%). **CONCLUSÃO:** Os pacientes necessitam de atenção diferenciada em relação ao tratamento farmacológico, pois a maioria fazia uso de polifarmácia, sendo fundamental o uso racional dos medicamentos para o sucesso terapêutico e para a qualidade de vida desses pacientes.

Descritores: Insuficiência renal/quimioterapia; Doença crônica; Diálise renal

ABSTRACT

OBJECTIVE: To identify and evaluate drug profile of patients under replacement of renal function in a IV level hospital of Northwestern 's Rio Grande do Sul State. **METHODS:** Cross-sectional, qualitative and quantitative study, conducted in August and September 2013. Interviews for the survey of socioeconomic data, pharmacotherapeutic were conducted, confirmed this information in medical records, in addition, to the self-report was conducted to assess knowledge about their medications. **RESULTS:** Of the 91 patients, 52.7 % were women, with mean age of 59.35 (SD±13.1) and the mean duration of hemodialysis was 2 years and 7 months. The average number of drugs used was 7.79±2.88 per patient, 96.7% reported having other disease than kidney disease, making an average of 3.12 diseases. As for medications, it was found that the patients were more in number: B complex, folic acid (72.5%), furosemide (58.2%), omeprazole (52.7 %). **CONCLUSION:** Patients require a special attention in respect to pharmacological treatment because most was using polypharmacy, it is fundamental the rational use of drugs for therapeutic success and the quality of life of these patients.

Keywords: Renal insufficiency/drug therapy; Chronic disease; Renal dialysis

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) consiste em uma lesão renal, e na perda progressiva e irreversível da função renal. Em sua fase mais avançada, denominada de insuficiência renal crônica (IRC), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente.⁽¹⁾

Segundo o Censo Brasileiro de Diálise, realizado em 2010, no Brasil, o número de pacientes em tratamento de terapia renal substitutiva (TRS) vem aumentando gradualmente ao longo dos anos: de 42.695, em 2000, passou a 92.091 em 2010. A prevalência do tratamento dialítico em 2010 foi de 483 pacientes por milhão da população. O número estimado de pacientes que iniciaram esse tratamento em 2010 foi de 18.972, correspondendo a uma incidência de 99,5 pacientes por milhão de habitantes.⁽²⁾

Diante de tão elevada prevalência a partir do diagnóstico e do estadiamento da DRC, algumas medidas devem ser tomadas com o objetivo de: diminuir comorbidades, melhorar a quali-

1. Departamento de Ciências da Vida, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, RS, Brasil.

Data de submissão: 25/06/2015 – Data de aceite: 08/07/2015

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Christiane Colet
Rua do Comércio, 3000 – Tancredo Neves
CEP: 98700-000 – Ijuí, RS, Brasil
Tel.: (55) 9656-3288 – E-mail: chriscolet@yahoo.com.br

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ), sob o parecer consubstanciado 328.996/2013.

dade de vida, retardar a progressão para o estágio final e para a necessidade de TRS.⁽³⁾ Mesmo com essas medidas, a DRC é progressiva e de elevada morbimortalidade e, em sua fase avançada, necessita de TRS. compreende: a hemodiálise (HD); diálise peritoneal (DP) e o transplante renal (TX). No Brasil, a forma mais comum de TRS é HD, e esta deve ser ocorrer concomitante ao tratamento farmacológico, dietoterápico, entre outros.⁽⁴⁾

O tratamento do portador da IRC, além de TRS, requer administração de hormônios, que deveriam ser produzidos pelos rins, assim como de outros tratamentos, para corrigir as comorbidades induzidas pela própria insuficiência renal, o que quase sempre leva ao uso de polimedicamentos. No entanto, o uso de medicamento nessa população exige cuidado especial, devido à própria alteração funcional dos rins e suas implicações metabólicas.⁽⁵⁾

É importante mencionar que, para os portadores de IRC manterem-se com qualidade de vida, os mesmos devem aderir ao tratamento, principalmente ao dietético e ao farmacológico último principalmente, por ser constituído de vários medicamentos de uso diário, com o intuito de estabilizar a doença e evitar o surgimento de complicações.⁽⁶⁾

Sgnaolin, Figueiredo,⁽⁷⁾ no estudo sobre adesão ao tratamento farmacológico de pacientes em (HD), realizado em um hospital universitário verificaram que a não adesão ao tratamento medicamentoso é frequente nos pacientes em HD, sendo pior nos pacientes não idosos e em que há um baixo conhecimento sobre os medicamentos.

O estudo realizado por Moreira et al.,⁽⁸⁾ no ambulatório de nefrologia do Hospital Universitário Walter Cantídio/Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC), em Fortaleza (CE), nos anos de 2004 e 2005, envolvendo 130 pacientes, mostrou que tais pacientes têm pouca informação sobre as reações adversas que os medicamentos podem lhes causar, possivelmente porque os profissionais de saúde envolvidos na assistência são receosos quanto a fornecer essas informações e, assim, desencorajar os indivíduos a aderir ao tratamento. Os resultados deste estudo apontam para a necessidade de melhorias no processo de orientação aos pacientes, sobre a DRC e seu tratamento farmacológico, contemplando toda a equipe de profissionais envolvidos na assistência.

Nas bases de dados nacionais são raros os estudos publicados sobre este temadentreles, citam-se Moreira et al.⁽⁸⁾ e Terra⁽⁶⁾, sendo estes, contudo, com enfoque diferente ao deste artigo. Conhecer o perfil de uso de medicamentos nesses pacientes é importante como diagnóstico situacional, como medida de comparação entre locais que realizam TRS e para criação de programas visando ao uso racional de medicamentos para pacientes renais.

Assim o objetivo deste estudo foi identificar e avaliar o perfil medicamentoso de pacientes sob TRS em um hospital nível IV do noroeste do Estado do Rio Grande do Sul.

MÉTODOS

A pesquisa seguiu um modelo de estudo transversal. A coleta de dados foi realizada por meio de aplicação de um questionário estruturado qualiquantitativo. As entrevistas foram realizadas nos meses de agosto a setembro de 2013.

O local de coleta de dados foi um hospital nível IV do noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. Para tanto, foi realizado um cálculo amostral com sorteio dos prontuários que continham, pelo menos, um medicamento de uso contínuo e após os pacientes eram convidados a participar da pesquisa. Para fins de cálculo, -se os dados fornecidos pelo local de pesquisa, segundo o mesmo eram atendidos 120 novos pacientes para HD em 2012, com um total de 1.188 seções/mês. Assim obteve-se uma amostra de 91 pacientes, com erro amostral de 5% e nível de confiança de 95%.

O instrumento para a coleta de dados foi constituído de perguntas relativas às características do entrevistado e sobre os medicamentos administrados, com a posterior confirmação de dúvidas nos prontuários dos pacientes.

Os critérios de inclusão de pacientes no estudo foram: pacientes com idade ≥ 18 anos em programa de HD, e aceitação para participar da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

Os medicamentos utilizados pelos pacientes foram classificados no primeiro nível, conforme o sistema de classificação ATC (em inglês: *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) do *Nordic Council on Medicines Index*, 2009).⁽⁹⁾

Para fins desta pesquisa, foram considerados todos os medicamentos relatados pelos entrevistados, incluídos aqueles adquiridos com prescrição e aqueles administrados por automedicação, sendo que os entrevistados foram questionados quanto ao que utilizavam para dor de cabeça, laxativo, prisão de ventre, gripe, vitaminas e dores em geral.

Os pacientes também foram questionados sobre o conhecimento que possuíam de seus medicamentos, sendo essa questão foi autorreferida.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ), sob o Parecer Consubstanciado 328.996/2013.

RESULTADOS

Dos 91 pacientes entrevistados, 48 eram mulheres (52,7%), e os pacientes obtiveram a idade média de 59,35 anos (desvio padrão - DP $\pm 13,1$) (mínimo de 27 e máximo de 88 anos). Os dados socioeconômicos estão descritos na tabela 1. O tempo de TRS variou desde 2 semanas de tratamento até 14 anos, e a média do tempo de tratamento hemodialítico foi de 2 anos e 7 meses.

O número médio de medicamentos utilizados foi de $7,79 \pm 2,88$ por paciente; dois pacientes utilizaram 14 medicamentos/dia. Apenas 17 pacientes utilizavam ≤ 5 medicamentos. A classificação dos medicamentos, de acordo com o sistema ATC, nível 1, encontra-se na tabela 2.

Entre os pacientes, 97,7% relataram ter outra doença, além da doença renal, e entre as principais doenças que os acometiam identificou-se que 82,4% eram hipertensos, 59,34% apresentavam anemia, 45,05% eram diabéticos, 32,96% apresentavam doenças cardiovasculares, e 26,4% apresentavam também dislipidemia. maioria dos pacientes apresentava mais do que uma doença, além DRC, perfazendo uma média de 3,12 doenças por paciente.

Tabela 1. Características socioeconômicas dos pacientes submetidos à terapia renal substitutiva em um hospital de nível IV do noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (n=91), 2013

Variáveis	Número de pacientes	Porcentagem (%)
Sexo		
Feminino	48	52,7
Masculino	43	47,3
Estado civil		
Solteiro	10	11
Separado	7	7,7
Casado	62	68,1
Viúvo	9	9,9
Outro	3	3,3
Escolaridade*		
Ensino fundamental incompleto	70	76,9
Ensino fundamental completo	9	9,9
Ensino médio completo	6	6,6
Ensino superior	3	3,3
Analfabeto	3	3,3
Renda (em salários mínimos)**		
<1	7	7,7
1-3	75	82,4
3-5	4	4,4
>5	5	5,5

*O Ensino Fundamental completo corresponde ao mínimo de 8 anos de estudo;

**Salário mínimo vigente na época do estudo era de R\$ 678,00.

Tabela 2. Classificação dos medicamentos utilizados pelos pacientes submetidos a em um hospital de nível IV do noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, segundo o primeiro nível da classificação ATC, 2013

Grupo de medicamentos	Número de pacientes	Porcentagem (%)
A Trato alimentar e metabolismo	251	37,9
C Aparelho cardiovascular	242	36,5
B Sangue e órgãos hematopoiéticos	109	16,4
N Sistema nervoso	36	5,5
V Vários	9	1,4
M Sistema músculo esquelético	8	1,2
J Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	3	0,5
H Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas	2	0,3
L Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	1	0,1
P Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	1	0,1
R Aparelho respiratório	1	0,1
Total	663	100%

Ao serem indagados sobre o conhecimento que possuíam dos medicamentos utilizados, 35,6% dos pacientes afirmaram saber quais eram os medicamentos que utilizavam, 23,3% sabiam um pouco sobre quais medicamentos utilizavam, 26,7% afirmaram não saber, e 14,4% disseram que o cuidador sabia quais medicamentos eles tomavam.

Entre os 663 medicamentos prescritos para os entrevistados, verificou-se que os pacientes utilizavam em maior número: complexo B (72,5%), ácido fólico (72,5%), furosemida (58,2%), omeprazol (52,7%), carbonato de cálcio (47,2%), anlodipino (37,4%), maleato de enalapril (33%), vitamina C (30,8%), insulina (29,7%), sinvastatina (28,6%) e ácido acetilsalicílico (26,4%), prevalecendo os medicamentos dos grupos terapêuticos do trato alimentar e metabolismo, aparelho cardiovascular, e sangue e órgãos hematopoiéticos, como verificado na Tabela 2.

Além disso, 11 pacientes relataram fazerem uso de sevelamer e 3 pacientes relataram a utilização de calcitriol, dois medicamentos utilizados para osteodistrofia da IRC e hiperfosfatemia da IRC, complicações inerentes à patologia.⁽¹⁰⁾

A tabela 3 mostra os medicamentos utilizados pelos pacientes para problemas menores de saúde, como gripe, prisão de

Tabela 3. Classificação dos medicamentos de venda livre utilizados pelos pacientes submetidos à terapia de substituição renal em um hospital de nível IV do noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 2013

Medicamentos	Número de pacientes	Porcentagem (%)
Dor de cabeça		
Paracetamol	41	45,0
Dipirona	14	15,4
Outros	16	17,6
Não utiliza	20	22,0
Laxativo		
Complexo 46 Almeida Prado®	7	8,7
Óleo mineral	4	5,0
Outros	17	7,5
Não utiliza	63	78,8
Prisão de Ventre		
Não lembra o nome	79	86,8
Plantas medicinais	8	8,8
Não utiliza	4	4,4
Gripe		
Xarope Antitussígeno	12	13,2
Amoxicilina	10	11,0
Outros	21	23,1
Não utiliza	48	52,7
Dores Gerais		
Paracetamol	62	56,9
Dipirona	24	22,0
Outros	15	13,8
Não utiliza	8	7,3

Os pacientes nesta etapa podiam responder uma alternativa ou mais da pergunta indicada.

ventre, dores, entre outras. Constatou-se o uso de medicamentos de venda livre, vitaminas, medicamentos sujeitos a controle especial e drogas vegetais.

Quando questionados sobre o uso de plantas medicinais 78,9% dos pacientes afirmaram utilizar em determinadas situações. Às vitaminas, foi constatado, nos prontuários, que foram prescritas para 64,8% dos pacientes para diário.

DISCUSSÃO

Neste estudo observamos que os pacientes em TRS apresentaram-se mais frequentemente na faixa etária de 50 a 75 anos, com uma idade média de 59,35. Em estudo realizado sobre os perfis epidemiológico e clínico de pacientes em TRS no Brasil, encontrou-se uma distribuição etária semelhante aos achados da presente pesquisa, com predomínio da faixa etária de 45 a 64 anos, com idade média de 53 anos, porém com predominância do sexo masculino (57%),⁽¹¹⁾ o que mostrou-se diferente do resultado encontrado neste estudo, no qual a maioria (52,7%) foi do sexo feminino.

Em 2009, no Sul do Brasil, 58,23% das pessoas que realizavam HD eram do sexo masculino, e no país a maior parte dos pacientes em diálise situava-se na faixa etária de 51 a 65 anos. No entanto, 41% encontravam-se na faixa etária de 21 a 50 anos, ou seja, a população economicamente ativa. Os pacientes com mais de 65 anos representavam 21% do total.⁽¹²⁾

Os dados apresentados em estudo que entrevistou 260 pacientes mostram que os pacientes em HD caracterizam-se por idade mais avançada, predomínio do sexo masculino e menor renda;⁽¹³⁾ 78,3% dos pacientes apresentaram renda menor que 5; 65,3% dos pacientes eram casados – o que condiz com este estudo, no qual 68,1% dos pacientes eram casados, mas com renda inferior a pesquisa supracitada, com 82,4% recebendo entre 1 a 3 salários mínimos.

Nussenzveig⁽¹⁴⁾ relata que o envelhecimento é um dos principais fatores causais da IRC. Esse fato se deve as alterações morfológicas e anatômicas relacionadas com as disfunções renais, destacando-se a redução do tamanho e do peso dos rins, diminuição do número de néfrons, espessamento da membrana basal glomerular e tubular, esclerose e hialinização glomerular, bem como redução do comprimento e do volume dos túbulos proximais. Isso pode ser uma justificativa para a média de idade encontrada nesse estudo.

Segundo Romão Júnior,⁽¹⁾ pessoas com hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e história familiar de DRC são consideradas de risco elevado para DRC, pois têm uma maior probabilidade de desenvolverem a doença. Estes fatores foram encontrados em nosso estudo no qual 82,4% dos pacientes eram hipertensos e 45,05% eram diabéticos, no entanto histórico familiar de DRC não foi pesquisado tratando-se de uma limitação do estudo. Estes resultados obtidos também são semelhantes aos obtidos no estudo realizado na cidade de Ceres (GO). Foi realizado um estudo qualiquantitativo de corte transversal com os pacientes do Instituto de Nefrologia de Ceres, submetidos à HD no período de agosto de 2012. No referido estudos as comorbidades mais prevalentes foram, hipertensão arterial (43,33%), seguida do *diabetes mellitus* (13,89%).⁽¹⁵⁾

O *diabetes mellitus* e a hipertensão arterial são doenças cujo não monitoramento e o tratamento inadequado podem, com o passar dos anos, levar ao desenvolvimento de lesões lentas e progressivas nos órgãos, dentre eles os rins, podendo levar à IRC.⁽¹⁶⁾

O tratamento anti-hipertensivo na IRC tem como objetivos: reduzir a pressão arterial, reduzir o risco cardiovascular em pacientes com DRC e hipertensão, e reduzir o ritmo de progressão da doença renal. A maioria dos pacientes com DRC deve ser tratada com um diurético.⁽¹⁷⁾ Isso foi verificado em nosso estudo, no qual mais da metade dos pacientes utilizavam furosemida, um diurético da alça.

Em um estudo realizado em todas as clínicas de diálise da cidade de Porto Alegre (RS), no período de junho a julho de 2009, mostrou que a prevalência de *diabetes mellitus* em pacientes IRC sob tratamento de HD aproxima-se de 40%, considerando-se um aumento relevante em relação a estudos anteriores.⁽¹⁸⁾

Entre os medicamentos utilizados, prevaleceram aqueles dos grupos terapêuticos do trato alimentar e metabolismo, aparelho cardiovascular, e sangue e órgãos hematopoiéticos (A, C e B), Alcantara,⁽⁵⁾ em seu estudo, também teve como predominante os medicamentos das mesmas classes, porém em uma ordem diferente do nosso estudo, na qual o sangue e órgãos hematopoiéticos foram os mais utilizados, aparelho cardiovascular e por último os medicamentos do trato alimentar e metabolismo (B, C e A) sendo que os pacientes utilizaram 6 a 19 medicamentos, apresentando uma média de 10 medicamentos por paciente $DP \pm 2,87$, dado semelhante ao nosso estudo, que observou número médio de medicamentos utilizados por paciente foi de $7,79 \pm 2,88$, ou seja, um número igualmente elevado de medicamentos por paciente.

Já em um estudo realizado por Terra et al.,⁽¹⁹⁾ os principais fármacos utilizados pelos 30 renais crônicos foram os anti-hipertensivos, sendo que 40% consumiam de 4 a 6 fármacos. No total, foram citados 13 fármacos anti-hipertensivos, pode se justificar, pois, dos 27 renais crônicos que possuíam outras comorbidades – 96,30% eram hipertensos. Esse dado é semelhante ao do presente estudo, em que 82,4% dos pacientes eram hipertensos.

Na DRC, os níveis de cálcio, fósforo e de seus hormônios reguladores hormônio da paratireoide (PTH)() e calcitriol, são alterados por múltiplos fatores principalmente pela diminuição da eliminação renal de fósforo, redução da produção do calcitriol pelo rim e pela hipocalcemia resultante dos dois processos. Esse desequilíbrio metabólico cursa com alterações laboratoriais típicas que compreendem hipocalcemia, hiperfosfatemia e elevação do PTH.^(20,21) Para o tratamento desse desequilíbrio são utilizados o sevelamer e o calcitriol, dos quais alguns pacientes fazem uso.

O tratamento com calcitriol é indicado para pacientes com estágio 3 de IRC que não estejam em TRS e apresentem níveis de paratormônio acima do valor limítrofe superior, após serem submetidos a tratamento da hiperfosfatemia ou hipocalcemia ou para aqueles pacientes em TRS que possuam altos níveis de paratormônio. Atualmente, o protocolo clínico do Ministério da Saúde que trata do uso do calcitriol recomenda a monitorização do tratamento baseada nas dosagens séricas de cálcio, fósforo e paratormônio.⁽²¹⁾

O tratamento com sevelamer, por sua vez, é indicado àqueles pacientes que apresentam IRC em programa regular de diálise há, pelo menos, 3 meses com níveis de fósforo sérico persistentemente $\geq 5,5$ mg/dL, cálcio sérico aumentado ou paratormônio < 150 pg/mL em pelo menos três determinações a intervalos mensais; que tenham feito uso prévio de quelantes à base de cálcio manifestando, durante seu uso, níveis séricos de cálcio acima do normal ou paratormônio abaixo de 150 pg/mL em pelo menos três determinações mensais ou com contraindicação para o uso destes quelantes.⁽²²⁾ Porém, não foi verificado neste estudo a realização de exames para a determinação dos níveis de cálcio, fósforo e paratormônio.

Os resultados do presente estudo evidenciam a utilização de politerapia, que segundo o Ministério da Saúde⁽²⁰⁾ é caracterizada pelo uso de cinco ou mais medicamentos concomitantemente. O uso simultâneo de vários medicamentos, especialmente de fármacos não prescritos pelo médico e daqueles considerados inócuos pelo paciente, como plantas medicinais, determinam a necessidade de análise detalhada da história farmacoterapêutica do paciente⁽³⁾ de aumentar os riscos de interações medicamentosas, dados que serão analisados em estudo posterior. Ao buscar o embasamento na literatura brasileira e internacional, não foram encontrados estudos que abordasse o assunto plantas e TRS.

Em relação às vitaminas sabe-se que as lipossolúveis não necessitam de suplementação, exceto a vitamina D que é utilizada no tratamento das doenças ósseas dinâmicas. No entanto, o processo dialítico proporciona perda das hidrossolúveis, estas devem ser suplementadas, principalmente a B6, ácido fólico e vitamina C.⁽²³⁾ Mahan e Escott-Stump⁽²⁴⁾ esclarecem que há indicação de um suplemento vitamínico do complexo B, vitamina C, e ácido fólico. Esses medicamentos foram verificados em nosso estudo com alta prevalência de prescrição. No entanto, no estudo de Terra et al.,⁽¹⁹⁾ alguns desses multivitamínicos eram utilizados, porém em porcentagem inferior, como, carbonato de cálcio (33,33%), ácido fólico (13,33%), e complexo B (10,0%).

Em um estudo realizado nos Estados Unidos sobre anemia, com o objetivo de quantificar a relação de pacientes com função renal reduzida e o nível de hemoglobina, analisaram dados sobre 15.971 pacientes, e verificaram que o efeito da deficiência de ferro e de insuficiência renal prevaleceu mais entre os homens, pois a magnitude da redução da hemoglobina foi maior para os homens do que para as mulheres. Verificou-se também neste estudo que uma diminuição no nível de hemoglobina foi evidente mesmo em adultos com apenas decréscimos modestos na função renal. Claramente, o peso global da anemia associada a IRC também é substancial, como neste estudo em que 59,34% dos pacientes apresentaram anemia.⁽²⁵⁾

Verificou-se que os medicamentos de venda livre utilizados no presente estudo são semelhantes aos encontrados por Finatto Valim⁽²⁶⁾ em seu estudo sobre relacionada à HD, no qual mais de 84% dos pacientes faziam uso de medicamentos para tratamento da mesma, sendo eles paracetamol e dipirona sódica – semelhante aos encontrados no nosso estudo.

No estudo sobre a prevalência de obstipação intestinal em pacientes em diálise crônica realizado em Curitiba (PR), dos 448 pacientes em HD avaliados, 44,6% dos pacientes faziam

uso frequentemente ou diariamente de laxantes. Isso se deve ao fato da baixa ingestão de líquidos, em virtude do risco da retenção hídrica, e menor frequência de ingestão de alimentos ricos em fibras.⁽²⁷⁾ Esses dados foram inferiores estudo, pois apenas 21,2% dos pacientes relataram usar algum tipo de laxante.

No entanto observa-se que pacientes portadores de IRC, em processo dialítico, muitas vezes requerem um grande número de medicamentos, como visto em nosso estudo. Além do que, deve-se considerar que, com a excreção renal comprometida, qualquer outro fármaco administrado a esses pacientes intensifica a possibilidade de surgimento de reações adversas e interações, o que evidencia a preocupação com prescrições realizadas por médicos de outras especialidades e com medicamentos utilizados pelo paciente por automedicação.⁽²⁸⁾

Alcantara⁽⁵⁾ concluiu sobre o perfil das manifestações clínicas presentes em pacientes portadores de IRC submetidos à HD, que é imperativo a articulação de uma política que garanta o acesso aos medicamentos a esta população, caso contrário, o tratamento dialítico como terapia capaz de melhorar a qualidade e aumentar a expectativa de vida dos renais crônicos ficará distante de atingir tais objetivos.

A função do farmacêutico na equipe multiprofissional que presta cuidados ao insuficiente renal crônico ultrapassa os aspectos técnicos, permitindo envolvimento com os pacientes, por meio de visitas periódicas, essenciais para o desenvolvimento da Atenção Farmacêutica, estimulando o futuro profissional a desenvolver atitudes realisticamente apropriadas, que estimulam no paciente, o desejo de viver e promovem sua autoestima e sua reabilitação.⁽³⁾

CONCLUSÃO

O estudo mostrou que a grande quantidade de medicamentos utilizados pelos pacientes em deveu-se provavelmente as várias doenças por eles apresentadas. Os dados demonstram que o paciente com insuficiência renal crônica necessita de uma atenção diferenciada em relação ao seu tratamento farmacológico.

Outro dado foi que a maioria destes pacientes fazia uso de polifarmácia, o que aumenta a probabilidade de causar algum evento adverso no tratamento farmacológico e, assim, influenciar no efeito terapêutico esperado.

Neste contexto cabe ao farmacêutico conscientizar e desestimular os pacientes em sobre o uso da automedicação, e estimular a prática do uso racional de medicamentos, evitando possíveis riscos ou reações causadas pelos medicamentos quando utilizados sem prescrição e orientação.

A doença renal crônica abrange vários campos de estudo, sendo assim novos estudos são necessários para identificar as interações medicamentosas e o risco de dano renal dos medicamentos utilizados por pacientes em, estudos estes que poderiam vir a auxiliar no cuidado de pacientes em T.

REFERÊNCIAS

1. Romão Junior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. J Bras Nefrol [Internet]. 2004[citado 2015 Jun 21];26(3):1-3. Disponível em: http://www.jbn.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1183

2. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2011 [citado 2014 Out 14];33(4):442-7. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbn/v33n4/en_09.pdf
3. Madalozzo JC, Miyoshi E, Rodrigues Filho NJ, Ribas JL, Holk IH. Acompanhamento farmacêutico de pacientes insuficientes renais que realizam hemodiálise na NEFROMED. *Rev Conex UEPG* [Internet]. 2007 [citado 2014 Nov 11];1(2):29-33. Disponível em: <http://www.revistas2.uepg.br/index.php/conexao/article/viewFile/3849/2725>
4. Sesso R, Gordan P. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no. *J Bras Nefrol*. 2007;29(1):9- 12.
5. Alcantara MP de. Perfil das manifestações clínicas presentes em pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal submetidos à hemodiálise. [Dissertação]. Fortaleza (CE):Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia Odontologia e Enfermagem; 2005. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/4235/1/2005_dis_mpalcantara.pdf
6. Terra FS. Avaliação da qualidade de vida do paciente renal crônico submetido à hemodiálise e sua adesão ao tratamento farmacológico em uso diário. [Dissertação] Alfenas-MG:Unifenas, Universidade José de Rosário Vellano; 2007. Disponível em: http://tede.unifenas.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=19
7. Sgnaolin V, Figueiredo AE. Adesão ao tratamento farmacológico de pacientes em hemodiálise. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2012 [citado 2014 set 10];34(2):109-16. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v34n2/02.pdf>
8. Moreira LB, Fernandes PF, Monte FS, Galvão RI, Martins AM. Conhecimento sobre o tratamento farmacológico em pacientes com doença renal crônica. *Rev Bras Cienc Farm* [Internet]. 2008 [citado 2014 Out 10];44(2):315-25. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n2/a17.pdf>
9. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical ATC/DDD Index 2009. Oslo: World Health Organization [Internet]. 2009 [citado 2013 Out 10]; Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/>
10. Deus RB de, Malagutti W, Ferraz RR. Uso do cloridrato de sevelamer e carbonato de cálcio na hiperfosfatemia de pacientes em hemodiálise. *Rev ConScientiae Saúde* [Internet]. 2009 [citado 2013 Out 10];8(3):477-83. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=92912683013>
11. Cherchiglia ML, Machado EL, Szueter DA, Andrade AL, Acúrcio FA, Caiáffá WT, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. *Rev Saúde Públ* [Internet]. 2010 [citado 2014 Set 14];44(4):639-49. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n4/07.pdf>
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Monitoramento e Avaliação da Gestão do SUS. Painel de Indicadores do SUS n. 3. Insuficiência renal crônica [Internet]. Brasília: MS; 2009 [citado 2013 Out 15]. Disponível em: www.portal.saude.gov.br/portal/.../painel_de_indicadores_7_final.pdf
13. Zambonato TK, Thomé FS, Gonçalves LF. Perfil socioeconômico dos pacientes com doença renal crônica em diálise na região Noroeste do Rio Grande do Sul. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2008 [citado 2013 Out 10];30(3):192-9. Disponível em: http://www.jbn.org.br/detalhe_artigo.asp?id=57
14. Nussenzveig I. Envelhecimento renal. geriatria: fundamentos, clínica e terapêutica. São Paulo: Atheneu; 1994.
15. Menandes Neto AS, Costa GR, Nascimento PS. Análise de prescrições dos pacientes submetidos à hemodiálise e avaliação de possíveis interações medicamentosas [Trabalho de Conclusão de Curso]. Ceres-GO: Faculdade de Ceres, Curso de Farmácia; 2012. Disponível em: <http://ceres.facer.edu.br/anais/index.php/jic/article/view/16/15>
16. Kusumota L, Rodrigues RA, Marques S. Idosos com insuficiência renal crônica: alterações do estado de saúde. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2004 [citado 2014 Set 15];12(3):525-32. Disponível. <http://www.revistas.usp.br/rlae/article/view/1890/1947>
17. Praxedes JN. Diretrizes sobre hipertensão arterial e uso de anti-hipertensivos na doença renal crônica. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2004 [citado 2014 Nov 20];26(3):44-6. Disponível em: http://www.jbn.org.br/detalhe_suplemento.asp?id=1195
18. Burmeister JE, Mosmann CB, Bau R, Rosito GA. Prevalência de diabetes mellitus em pacientes renais crônicos sob hemodiálise em Porto Alegre, Brasil. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2012 [citado 2014 Nov 10];34(2):117-121. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v34n2/03.pdf>
19. Terra FS, Costa, AM, Figueiredo ET de, Moraes AM de, Costa MD, Costa RD. Adesão ao tratamento farmacológico de uso diário de pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise. *Rev Bras Clin Med* [Internet]. 2010 [citado 2014 Out 25];8(2):119-24. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n2/a006.pdf>
20. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2008 – Renome 2006. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008 [citado 2014 Nov 20]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf
21. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2010 [citado 2014 Set 20];56(2):248-53. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n2/a28v56n2.pdf>
22. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 225, de 10 de maio de 2010. Hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 [citado 2014 Dez 10]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0225_10_05_2010.html
23. Ministério da Saúde. Portaria nº 69, de 11 de fevereiro de 2010. Osteodistrofia renal no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2010 [citado 2014 Dez 10]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0069_11_02_2010.html
24. Mahan LK, Escott-Stump S. Alimentos, nutrição e dietoterapia. 10ª ed. São Paulo: Roca; 2005.
25. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2002 [citado 2013 Out 10];13(2):504-10. Disponível em: <http://jasn.asnjournals.org/content/13/2/504>
26. Finatto LB, Valim SR. Cefaléia relacionada à hemodiálise. *Rev Graduação (Porto Alegre)* [Internet]. 2009 [citado 2013 Nov 20]. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/graduacao/article/view/5001>
27. Anzuategui LS, Hoffmann K, Martins C M, Anzuategui RR, Riella MC. Prevalência de obstipação intestinal em pacientes em diálise crônica. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2008 [citado 2014 Set 1];30(2):137-43. Disponível em: http://www.jbn.org.br/detalhe_artigo.asp?id=73
28. Berkow R. Manual Merck de medicina: diagnóstico e tratamento. 16ª ed. São Paulo: Roca; 1995.

Aminotransferases analysis in patients with dengue serotype IV

Análise das aminotransferases em pacientes com dengue sorotipo IV

Felício Stenio Schuenck Rozete¹, Mariana Brasileiro Vieira Puppo¹, João Tadeu Damian Souto Filho¹, José Ramos Glória³, Luiz José de Souza⁴

Recieved of Reference Center for Immune Infectious Disease, Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the aminotransferase levels in patients with dengue serotype IV. **METHODS:** We conducted a cross-sectional analysis of 3,596 people with laboratory-confirmed dengue. **RESULTS:** The analysis showed that 49.2% (1,768) had normal aminotransferase levels, 43.4% (1,559) had changes in levels by up to three times the upper limit of normal, 7.0% (253) had elevations three times the reference value and 0.4% (16) developed acute hepatitis. Patients with thrombocytopenia and hemoconcentration had major changes in the levels of enzymes ($p < 0.05$). Women were more susceptible to those changes than men ($p < 0.05$). The average AST and ALT were higher in dengue hemorrhagic type (147.51 ± 137.74 U/L and 111.54 ± 81.27 U/L) as compared to dengue fever (55.18 ± 52.06 U/L and 60.39 ± 57.50 U/L) ($p < 0.05$). Leukopenic patients had aminotransferases average lower compared to individuals without any drop in overall white blood cell count ($p < 0.05$). A total of 224 patients were submitted to hospitalization, with the AST average of 88.18 ± 100.47 U/L and ALT 77.95 ± 88.38 U/L, which is higher than the average in ambulatory patients ($p < 0.05$). **CONCLUSION:** A significant number of patients was found with altered levels of enzymes, which requires clinical laboratory monitoring for an extended period.

Keywords: Dengue; Transaminases; Liver/injuries

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar os níveis de aminotransferases em pacientes com dengue sorotipo IV. **MÉTODOS:** Foi realizada uma análise transversal de 3.596 pessoas com dengue confirmada laboratorialmente. **RESULTADOS:** A análise mostrou que 49,2% (1.768) tinham níveis normais de aminotransferases, 43,4% (1.559) mostraram alterações nos níveis em até três vezes o limite superior da normalidade, 7,0% (253) apresentaram elevações três vezes o valor de referência e 0,4% (16) desenvolveram hepatite aguda. Os doentes com trombocitopenia e hemoconcentração tiveram grandes alterações nos níveis enzimáticos ($p < 0,05$). As mulheres foram mais suscetíveis a essas alterações do que os homens ($p < 0,05$). As médias de AST e ALT foram maiores na dengue do tipo hemorrágica ($147,51 \pm 137,74$ U/L e $111,54 \pm 81,27$ U/L) em comparação com dengue clássica ($55,18 \pm 52,06$ U/L e $60,39 \pm 57,50$ U/L) ($p < 0,05$). Pacientes leucopênicos tiveram a média de aminotransferases menor em comparação com os indivíduos sem qualquer queda na contagem global de glóbulos brancos ($p < 0,05$). Um total de 224 pacientes foi submetido a hospitalização, com a média de AST $88,18 \pm 100,47$ U/L e ALT $77,95 \pm 88,38$ U/L, o que é mais elevado do que a média em doentes ambulatoriais ($p < 0,05$). **CONCLUSÃO:** Um número significativo de pacientes foi identificado com níveis alterados de enzimas, o que exige acompanhamento clínico e laboratorial por um período prolongado.

Descritores: Dengue; Transaminases; Fígado/lesões

INTRODUCTION

Dengue is the most common vector-borne acute infectious viral disease in the world. It is caused by one of the four serotypes of dengue virus (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4) members of the genus *Flavivirus* in the family *Flaviviridae*.⁽¹⁻³⁾ Transmission to humans occurs through the bite of an infected female *Aedes aegypti*. This mosquito, a domestic species adapted to urban conditions, is the main vector in Brazil.⁽⁴⁾ Infection with one serotype confers permanent or long-term immunity. Therefore, the patient infected by a serotype, is susceptible to infection by another serotype, so care should always be taken during each epidemic and throughout the year.^(5,6) Its evolution can range from a mild, non-specific febrile syndrome to classic dengue fever (DF), to the severe forms of the disease, dengue hemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrome (DSS).⁽⁷⁾

This disease is endemic in many countries throughout the tropical and subtropical range with over 100 million cases and

1. Faculty of Medicine of Campos, Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.
2. Reference Center for Immune Infectious Disease, Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.
3. Hospital dos Plantadores de Cana, Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.
4. Brazilian Society of Internal Medicine-RJ, Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.
5. Fluminense Federal Institute of Education. Science and Technology, Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.

Received on: 23/06/2015 – Accepted on: 24/06/2015

Conflict of interest: none.

Corresponding author:

Luiz José de Souza

Av. Alberto Torres, 205 – Centro

CEP: 28030-582 – Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

Tel.: (22) 2723-9243

E-mail: sbcmrj@gmail.com/luizjosedes@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

24 thousand deaths per year worldwide.^(8,9) In Brazil, there have been epidemics of dengue reports since 1846 in São Paulo and Rio de Janeiro. In 1990, DEN-2 serotype was first isolated in the city of Niterói (RJ). With the circulation of two serotypes (DEN-1 and DEN-2), came the first reports of DHF. During the first 2 years of the 1990s, the incidence of the disease has remained almost entirely restricted to the states of Rio de Janeiro, Ceará, Pernambuco and Alagoas, but in subsequent years it quickly spread to other states.^(4,9)

In July 2010, the DEN-4 resurfaced in Roraima state after about 30 years of their last outbreak. From this epidemiological event the virus spread throughout the country. The non-detection of the virus for many years in Brazil left vulnerable most of the population to its reappearance. Shortly after, a major dengue epidemic began in the country by a serotype little known previously. At the beginning of 2013, the DEN-4 was detected in the city of Campos dos Goytacazes (RJ), Brazil, starting the largest dengue epidemic ever faced by the city.^(10,11)

Dengue is a reportable disease, since, from the suspicion, one can carry out an investigation of the probable site of infection and, if necessary, take preventive measures, particularly with respect to the vector.^(12,13) The symptoms are usually presented as mainly with chills, headache, retroocular pain, body pain and arthralgia in 90% of cases, accompanied by nausea or vomiting and a skin rash like measles that last 2 to 7 days in about 60% of cases. There may also be a sharp pain in muscles and joints with the feeling, as if the bones were breaking, also called “breaks bones fever”.⁽¹⁴⁾

However, a small proportion of patients may have exacerbated symptoms and progress to severe forms of the disease such as DHF and DSS, both characterized by important vascular leakage, thrombocytopenia and hemorrhagic manifestations. Infection with one serotype results in permanent immunity to that serotype, but only gives a short-term immunity to other serotypes. In fact, the severe forms of the disease are most often found in individuals experiencing a secondary infection by a different serotype.^(15,16)

Although the dengue virus is not a hepatotropic virus itself, liver damage due to dengue infection is not uncommon and has been reported since 1960. In dengue infection, the degree of liver dysfunction ranges from mild injury with isolated elevation of aminotransferase to injuries with severe jaundice and fulminant hepatic failure. Hepatic dysfunction may be a direct viral effect or an adverse consequence of the host immune response against the virus exacerbated.⁽¹⁷⁾ The inflammatory process resulting from dengue virus infection leads to a parenchymal injury that releases those enzymes in the plasma. In the acute phase of the disease, there is an increase in the aminotransferase levels, which subsequently decreases as the liver recovers.^(7,18,19)

Liver involvement can be characterized by symptoms of acute hepatitis, with pain in the right upper quadrant, hepatomegaly, jaundice and elevated levels of aminotransferases. Although the liver is not the main target organ of this disease, results of histopathological studies in patients with DHF and DSS revealed centrilobular necrosis, fatty changes, hyperplasia of Kupffer cells, acidophilus bodies and infiltration of the portal tract monocytes. In most cases, liver involvement prolonged

clinical course of this self-limited viral infection, but does not constitute a bad prognostic sign.^(18,20,21)

There are other factors that contribute to such dysfunction, including: race, diabetes, hemoglobinopathies, pre-existing liver damage and the use of hepatotoxic drugs. Although there are isolated case reports of fulminant hepatic failure, the setbacks in aminotransferases are generally mild and self-limited. Predictive factors for liver injury were identified, including DHF, secondary infection, thrombocytopenia, hemoconcentration, women and children.⁽⁸⁾

The diagnosis of dengue is performed based on clinical, epidemiological and laboratory data. Among the laboratory tests, the most dengue characteristic changes include leukopenia associated with lymphocytosis with atypical lymphocytes, thrombocytopenia and sometimes hemoconcentration. Of biochemical variables, the most frequent changes occur in liver function tests, as in aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase and serum albumin concentrations.^(4,19,22) Previous reports show that approximately 80% of patients with dengue have elevated liver enzymes, AST and/or ALT, which can be used as an early indicator of disease.⁽²³⁾

METHODS

Study design

This study is a cross-sectional analysis, retrospective, held in Center Reference Dengue (CRD) located in the city of Campos dos Goytacazes. We evaluated the records of 23,619 patients seen in the CRD from January to June 2013. The laboratory data used as a source of study are from samples collected after the first medical evaluation and attached to the records of patients. Patient charts were selected from both sexes, all ages, whose diagnosis of dengue was confirmed by IgM anti-dengue serology. The records of patients with negative serology or with clinical and laboratory information incomplete were excluded.

Definition of cases

Dengue cases were defined as individuals with epidemiological history and signs and symptoms. According to the guidelines of the World Health Organization (WHO), dengue should be suspected in cases of high fever (40°C/104°F) accompanied by two or more of the following symptoms: severe headache, pain behind the eyes, myalgia, arthralgia, nausea, vomiting, swollen glands or rash.⁽¹⁶⁾

Warning signs are severe abdominal pain, persistent vomiting, edema, tachypnea, fatigue, mucosal bleeding, lethargy or restlessness, increased liver greater than 2cm, increased hematocrit (Ht) associated with a rapid decrease in platelet count. There are also those of dengue severity criteria, namely: shock, fluid accumulation with respiratory distress, severe bleeding, liver alterations (AST or ALT greater than 1,000U/L), altered level of consciousness, cardiac involvement and other organs.⁽¹⁶⁾

Laboratory methods and variables analyzed

In the first medical visit, individuals who presented with clinical and epidemiological indications of dengue were reported

to the laboratory for collection of peripheral blood and the following laboratory tests were performed: complete blood count (CBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), AST and ALT). The tests were conducted in a laboratory associated to CRD and the reference values followed were those proposed by the laboratory. Ht parameters used to evaluate hemoconcentration included: adult man with a Ht >45%, old woman with a Ht >40% and children under 12 years with Ht >38%. Leukopenia was defined as the white blood cell count <4,000/ μ L and thrombocytopenia were defined as a platelet count <150,000/ μ L. The result of ESR >20mm/h was considered high.

The liver involvement was evaluated and classified these patients from the dosage of serum AST and ALT. According to the aminotransferase values, patients were classified into four groups. The reference values adopted for males were AST 59IU/L and ALT 72IU/L and for females AST 36IU/L and ALT 52IU/L.

The classification used for the aminotransferase levels were the same proposals in previous works by the same author.^(7,18,19) The normal results were classified as grade A, the values presented to three times higher than normal Grade B. In Grade C the values are between three and ten times upper limits of normal (ULN). In Grade D, values greater than ten times ULN, defining the hepatitis by virus serotype 4. In the present study, patients with aminotransferases ten times greater than the reference value were tested for Hepatitis A, B and C using the polymerase chain reaction (PCR) test. In this cases where the diagnosis of dengue was eliminated, other diagnostic hypothesis were investigated individually.

All cases of dengue were confirmed in the laboratory by the following: serological tests using enzyme immunoassay (ELISA PANBIO® for anti-DENV IgM) capture anti-dengue IgM in blood collected between days 5 to 10 after the first symptoms of fever.

Treatment

Patients with clinical features of dengue were seen at the outpatient clinic of the CRD and were conducted in accordance with the severity of the condition. Those without alarming clinical signs received information about the warning signs and need to return the unit, as well as symptomatic treatment associated with oral rehydration therapy.

Cases that, upon examination showed alarm signals received symptomatic treatment and intravenous rehydration, remained under medical observation. The following were reevaluated and released with directions or admitted to the CRD support hospital (*Hospital Plantadores de Cana*) to receive the appropriate clinical and laboratory monitoring.

Statistical analysis

The results were sorted and analyzed with the IBM Statistical Package for the Social Science (SPSS) Statistics 22 for Windows program, using the chi-square test to compare nominal variables, the Mann-Whitney U test for ordinal categorical variables and t-test for the significance of different means between different

groups. Variables with a p-value less than 0.05 were to be significant.

RESULTS

Among the patients treated at the CRD in the period of January to June 2013, 5,310 (22.48%) of the 23,619 cases had clinical findings and were serologically confirmed by IgM positive anti-dengue. Among these positive IgM patients, 1,714 (32.28%) were excluded from the analysis due to lack of sufficient laboratory data for inclusion in the research protocol. Thus, 3,596 (67.72%) patients with positive serology for dengue and characteristic symptoms were analyzed. The average age of patients was 37.5 years (\pm 17.1) and the group aged more affected by the disease was between 31 and 40 years (Figure 1). Regarding gender, 67.1% (2,412) were female. The diagnosis of DF was made in 98.9% (3,557) of individuals and of DHF in 1.1% (39). During this period were performed 224 (6.2%) hospitalizations.

The (CBC) showed the average (Ht) of 40.82% (\pm 3.82), mean platelet 192,254.95/ mm^3 (\pm 69,026.22) and average leukocyte 4,555.76/ mm^3 (\pm 1,997.33).

With regard to laboratory abnormalities, 1,677 patients (46.6%) were identified with leukopenia, 1,523 (42.4%) had hemoconcentration, 976 (27.1%) had thrombocytopenia and 393 (10.9%) were diagnosed with hemoconcentration and concomitant thrombocytopenia.

Of the total patients studied, 49.2% (1,768) had normal aminotransferase levels (grade A), 43.4% (1,559) had changes in aminotransferase levels by up to 3 times the upper limit of normal (grade B), 7.0% (253) had elevations in aminotransferase level three times the reference value (grade C) and 0.4% (16) developed acute hepatitis (grade D) (Table 1). The degree of change in aminotransferases was significantly higher among women ($p < 0.05$) (Table 1). It was also observed that the patients had thrombocytopenia and hemoconcentration major changes in the levels of aminotransferases ($p < 0.05$) (Table 1).

The average AST and ALT levels were higher in dengue hemorrhagic type (147.51IU/L and 111.54 \pm 137.74IU/L \pm 81.27, respectively) as compared to DF (55.18IU/L and 60.39 \pm 52.06IU/L \pm 57.50, respectively) ($p < 0.05$) (Table 2).

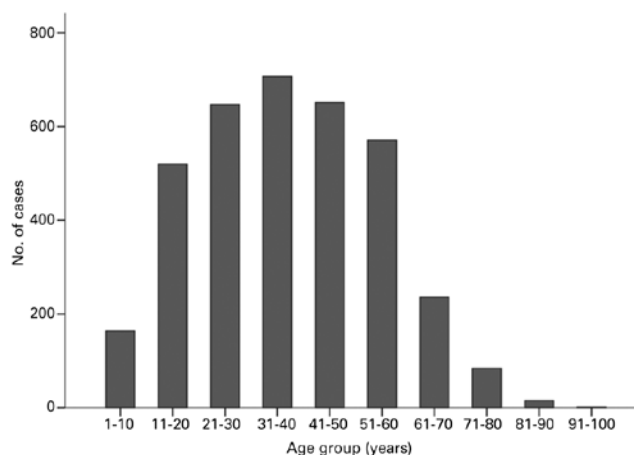


Figure 1. Age distribution of study.

Table 1. Comparative analysis between groups of enzyme classification, gender and thrombocytopenia/hemoconcentration

	Grade A 49.2% (1,768)	Grade B 43.4% (1,559)	Grade C 7.0% (253)	Grade D 0.4% (16)	Total 100% (3,596)
Gender					
Female	39,6% (954)	51,0% (1,229)	8,8% (213)	0,7% (16)	67,1% (2,412)
Male	68,8% (814)	27,9% (330)	3,4% (40)	0,0% (0)	32,9% (1,184)
<i>p</i> <0.05					
TCP + HCT*					
No	51,2% (1,639)	42,1% (1350)	6,3% (202)	0,4% (12)	89,1% (3,203)
Yes	32,8% (129)	53,2% (209)	13,0% (51)	1,0% (4)	10,9% (393)
<i>p</i> <0.05					

*TCP: thrombocytopenia; HCT: hemoconcentration.

Table 2. Aminotransferase average of 3,596 patients analyzed and its correlation with sex, dengue classification, thrombocytopenia/hemoconcentration, hematocrit, platelets, leukocytes and hospitalization

	AST (IC:95%)	ALT (IC:95%)
Average	56.18 (±54.53)	60.94 (±58.04)
Levels		
Normal	52.9% (n=1,904)	68.2% (n=2,454)
Abnormal (<3 x)	40.5% (n=1,457)	27.9% (n=1,003)
>3 x	6.1% (n=220)	3.8% (n=135)
>10 x	0.4% (n=15)	0.1% (n=4)
<i>p</i> <0.05		
Gender		
Female	56.58 (±56.72)	60.88 (±60.31)
Male	55.38 (±49.79)	61.08 (±53.14)
<i>p</i> =NS		
Dengue		
Classic	55.18 (±52.06)	60.39 (±57.50)
Haemorrhagic	147.51(±137.74)	111.54 (±81.27)
<i>p</i> <0.05		
TCP+HCT*		

IC 95%: confidence interval; TCP: thrombocytopenia; HCT: hemoconcentration.

Among patients who presented with leukopenia, their aminotransferases average was lower (AST 52.65IU/L±50.51 and 52.81 ALT IU/L±47.99) compared to individuals without any drop in overall white blood cell count (59.27 AST IU/L and ALT 68.05±57.65IU/L±64.75) (*p*<0.05) (Table 2).

Of the total patients studied, 224 were submitted to hospitalization, with the AST average of 88.18IU/L (±100.47) and ALT 77.95 IU/L (±88.38), which is higher than the average AST and ALT in ambulatory patients (*p*<0.05) (Table 2).

DISCUSSION

The etiology of elevated aminotransferases levels during acute Dengue is not clear, since the AST is expressed in other organs than the liver, including heart, skeletal muscle, red blood cells,

kidneys and brain. ALT is mainly secreted by liver,^(17,24) justifying the greatest number of changes to the AST enzyme, represented by the lower number of values classified within normal limits (grade A), when compared with the enzyme ALT changes.

In this study, the change of aminotransferases was lower both in number of patients and in degree of involvement compared to other works by the same author addressing the DENV-3.^(7,18) Thus, it is quite clear that the DENV-4 has less capacity to liver damage when compared with the DENV-3.

Despite the lower liver involvement by DENV-4, it was still a significant number of patients with altered levels of aminotransferases, requiring clinical laboratory monitoring for an extended period.

A significant correlation between global leukocyte count and changes of enzymes, in which the aminotransferase levels were higher in the presence of leukocytosis, was observed in this study. This suggests that there is an immune-mediated response able to damage tissues expressing aminotransferases and therefore increase these enzymes in blood plasma. Larger studies are needed to confirm this event and its clinical correlation.

The elevation of AST and ALT was more relevant in female patients. This fact was corroborated by the literature, showing that women are more susceptible to enzymatic changes and therefore constitute a risk group. So it becomes evident the importance of new studies on the clinical significance and the pathophysiology of this event.

Dengue infection can cause acute damage in extra hepatic tissues expressing AST. Increased levels of aminotransferases may not be entirely due to severe hepatic involvement. Therefore, it is possible that patients with high levels of AST were also more likely to be classified as severe dengue, according to the criteria of 2009 WHO⁽¹⁶⁾ though there was no association with poor prognosis.

CONCLUSION

The evolution of liver involvement in dengue is usually benign and self-limited, but cases of acute hepatitis may occur in some patients. Earlier studies by the author of this study indicated that infection with DENV-3 is related to the greater number of patients with abnormal liver enzymes compared with this study referring to the DENV-4 subtype.

However, it is important to pay attention to the use of hepatotoxic drugs, which can aggravate the hepatic involvement in some cases, and thus possibly change the benign prognosis of the disease in most cases.

Despite dengue's pathogenesis is a much-studied subject, some mechanisms have not been fully elucidated, as the real role of cytokines in liver tissue damage, extra hepatic and clinical in general. Further studies are needed to understand these mechanisms and their application in daily practice.

REFERENCES

1. Limonta D, Torrentes-Carvalho A, Marinho CF, de Azeredo EL, de Souza LJ, Motta-Castro AC, et al. Apoptotic mediators in patients with severe and non-severe dengue from Brazil. *J Med Virol*. 2014;86(8):1437-47.
2. Zambrano B, San Martín JL. Epidemiology of Dengue in Latin America. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(3):181-2.
3. Dick OB, San Martín JL, Montoya RH, Del Diego J, Zambrano B, Dayan GH. Review: The history of dengue outbreaks in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87(4):584-93.
4. Azin FR, Gonçalves RP, Pitombeira MH, Lima DM, Branco IC. Dengue: profile of hematological and biochemical dynamics. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;34(1):36-41.
5. Uehara PM, da Cunha RV, Pereira GR, de Oliveira PA. Liver involvement in patients with dengue hemorrhagic fever: a rare phenomenon? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(6):544-7.
6. Vieira Machado AA, Estevan AO, Sales A, Brabes KC, Croda J, Negrão FJ. Direct costs of dengue hospitalization in Brazil: public and private health care systems and use of WHO guidelines. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3104
7. Souza LJ, Nogueira RM, Soares LC, Soares CE, Ribas BF, Alves FP, et al. The impact of dengue on liver function as evaluated by aminotransferase levels. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(4):407-10.
8. Wong M, Shen E. The utility of liver function tests in dengue. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(1):82-3.
9. Cafferata ML, Bardach A, Rey-Ares L, Alcaraz A, Cormick G, Gibbons L, et al. Dengue epidemiology and burden of disease in Latin America and the Caribbean: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Value Heal Reg Issues* [Internet]. 2013[cited 2015 Jul 21];2(3):347-56. Available from: [http://www.valuehealthregionalissues.com/article/S2212-1099\(13\)00129-5/fulltext](http://www.valuehealthregionalissues.com/article/S2212-1099(13)00129-5/fulltext)
10. Nogueira RM, Eppinghaus AL. Dengue virus type 4 arrives in the state of Rio de Janeiro: a challenge for epidemiological surveillance and control. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(3):255-6.
11. Bertolacci-Rocha LG, Cunha RV, Lichs GG, Dal Fabbro MM, Motta-Castro AR. Introduction of the dengue virus type 4 in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(8):1789-92.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento [Internet]. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2002. [citado 2015 Jul 27]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/dengue_aspecto_epidemiologicos_diagnostico_tratamento.pdf
13. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic impact of dengue illness in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(2):200-7.
14. Jain SK. Molecular mechanism of pathogenesis of dengue virus: entry and fusion with target cell. *Indian J Clin Biochem*. 2005;20(2):92-103.
15. Weiskopf D, Sette A. T-cell immunity to infection with dengue virus in humans. *Front Immunol*. 2014;5:93.
16. World Health Organization. Special Program Research Training and Tropical Diseases. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control [Internet]. Geneva: WHO; 2009. [cited 2015 Jan 21]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
17. Chhina RS, Goyal O, Chhina DK, Goyal P, Kumar R, Puri S. Liver function tests in patients with dengue viral infection. *Dengue Bull* [Internet]. 2008[cited 2015 Aug 21];32:110-7. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170475/1/db2008v32p110.pdf?ua=1>
18. Souza LJ, Alves JG, Nogueira RM, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EW, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(2):156-63.
19. Souza LJ, Pessanha LB, Mansur LC, Souza LA, Ribeiro MB, Silveira MV, Souto Filho JT. Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(1):27-31.
20. Ali KA, Abu ES. A correlation study between clinical manifestations of dengue fever and the degree of liver injury. *J Microbiol Antimicrob*. 2012;4(2):45-8.
21. Lee LK, Gan VC, Lee VJ, Tan AS, Leo YS, Lye DC. Clinical relevance and discriminatory value of elevated liver aminotransferase levels for dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(6):1-8.
22. Souza LJ, Gonçalves Carneiro H, Souto Filho JT, Ferreira de Souza T, Azevedo Côrtes V, Neto CG, et al. Hepatitis in dengue shock syndrome. *Braz J Infect Dis*. 2002;6(6):322-7.
23. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Clinical and laboratory presentations of dengue patients with different serotypes. *Dengue Bull* [Internet]. 2000 [cited 2015 Jan 21];24:53-9. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148790/1/dbv24p53.pdf?ua=1>
24. Tristão-sá R, Kubelka CF, Zandonade E, Zagne SM, Rocha NS, Zagne LO, et al. Clinical and hepatic evaluation in adult dengue patients: a prospective two-month cohort study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(6):675-81.

Prevalência de sobrepeso e obesidade em diabéticos tipo 2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia de um Hospital Universitário

Prevalence of overweight and obesity in diabetes type 2 patients treated in Endocrinology clinic of a University Hospital

Liana Luz Lima¹, Aline Dantas de Sá¹, Ângela Siqueira de Figueiredo², Rilva Lopes de Sousa Muñoz²

Recebido da Universidade Federal da Paraíba.

RESUMO

OBJETIVOS: Insuficiente atenção tem sido dada ao significado da obesidade na população diabética e poucos pacientes obesos com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) recebem cuidado específico para a gestão de peso como parte integrante de seu tratamento. Os objetivos deste estudo são avaliar a prevalência de obesidade em pacientes diabéticos tipo 2 atendidos no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), assim como avaliar a associação destas variáveis com o controle glicêmico e classe econômica. **MÉTODOS:** Estudo observacional e transversal, envolvendo 160 pacientes diabéticos tipo 2 atendidos no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley, através de realização de entrevista e medição de peso e altura antes das consultas. A variável primária do estudo foi o índice de massa corpórea (IMC), e as variáveis secundárias foram glicemia capilar, glicemia venosa, prática de exercícios físicos e classe econômica. **RESULTADOS:** Observou-se que 74,4% dos pacientes apresentavam sobrepeso ou obesidade. Os valores médios das concentrações de glicemia capilar ($p=0,97$) e venosa ($p=0,77$) não diferiram de acordo com o índice de massa corpórea, mas estas duas variáveis diferiram significativamente quanto à classe econômica, índice de massa corpórea diminuindo da classe A para a E, e glicemia aumentan-

do neste sentido. **CONCLUSÕES:** A prevalência de sobrepeso e obesidade é elevada entre diabéticos tipo 2, e os níveis elevados de índice de massa corpórea não se associaram a maiores níveis glicêmicos, mas estas duas variáveis relacionaram-se de forma distinta com classe econômica. Não se observou a tendência atual de maiores índices de massa corpórea em estratos econômicos mais desfavoráveis, e sim o contrário.

Descritores: Diabetes mellitus tipo 2; Obesidade; Sobrepeso; Índice de massa corpórea

ABSTRACT

OBJECTIVES: Insufficient attention has been given to the significance of obesity in diabetic population and few obese patients with Diabetes Mellitus Type 2 (DM2) receive specific care for weight management as part of their treatment. The objectives of this study are to evaluate the prevalence of obesity in type 2 diabetic patients treated at the endocrinology clinic of the Lauro Wanderley University Hospital (LWUH), and to evaluate the association of these variables with glycemic control and economy class. **METHODS:** An observational and cross-sectional study involving 160 type 2 diabetic patients treated at the endocrinology clinic of Lauro Wanderley University Hospital through conducting interviews and measuring weight and height. The primary variable was the body mass index (BMI), and the secondary variables were capillary glucose, venous blood glucose, physical exercise and economy class. **RESULTS:** It was observed that 74,4% of patients were overweight or obese. The average values of blood glucose concentrations ($p=0,97$) and vein glucose ($p=0,77$) did not differ according to body mass index, but these two variables differed significantly in the economy class, body mass index decrease since the classes from A to E, and increasing blood glucose in this regard. **CONCLUSIONS:** The prevalence of overweight and obesity is high among type 2 diabetics, and that high levels of body mass index were not associated with higher blood glucose levels, but these two variables were related in different ways with economy class. There was no current trend towards higher body mass index in more unfavorable economic level, but rather the opposite.

Keywords: Diabetes mellitus, type 2; Obesity; Overweight; Body mass index

1. Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB.
2. Departamento de Medicina Interna, Centro de Ciências Médicas/Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB.

Data de submissão: 14/07/2015 – Data de aceite: 21/10/2015
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Rilva Lopes de Sousa-Muñoz
Departamento de Medicina Interna
Centro de Ciências Médicas Campus I, s/n
Cidade Universitária – Universidade Federal da Paraíba - Campus I
CEP: 58050-000 – João Pessoa, PB, Brasil
E-mail: rilva@ccm.ufpb.br
Tel.: 55-083-3216-7243/55-083-3247-2842

Trabalho financiado pelo Programa de Bolsas de Iniciação Científica (CNPq).

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

A associação entre obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é bem conhecida, pois a grande maioria dos pacientes com esta doença tem excesso de peso ou obesidade e, por outro lado, a obesidade acompanha-se de um incremento significativo do risco para o desenvolvimento do DM2⁽¹⁾. Esta associação apresenta grande relevância contemporânea por ser o diabetes mellitus (DM) um dos problemas mundiais de saúde mais importantes da atualidade, em vista de sua elevada prevalência, morbidade e mortalidade, sendo considerado uma pandemia de proporções crescentes⁽¹⁾. No Brasil, estimou-se em seis milhões o número de portadores de DM em 2010, 90% dos quais do tipo 2^(2,3).

A obesidade, por sua vez, também é vista como problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento, com mais de 115 milhões de pessoas com problemas de excesso de peso⁽⁴⁾. Contudo, menos atenção tem sido dada ao significado da obesidade na população diabética. Poucos pacientes obesos com DM2 recebem atenção específica e estruturada para a gestão de peso como parte integrante de seu tratamento⁽⁵⁾. Este problema de pesquisa possui importância porque a obesidade, por si só, é um fator de risco independente para a doença cardiovascular, além de influenciar fortemente o controle do próprio diabetes.

Supõe-se que os portadores de diabetes e obesidade, e sobretudo os diabéticos obesos, representam grande parte da demanda dos serviços de saúde, sobretudo de ambulatórios de endocrinologia de hospitais universitários. O Hospital Universitário Lauro Wanderley, por exemplo, é um serviço de referência no atendimento de pacientes com endocrinopatias no estado da Paraíba, e uma parcela importante dos diabéticos paraibanos é encaminhada a esse serviço a partir das unidades básicas de saúde⁽⁶⁾. O desenvolvimento de estudos sobre a morbidade do paciente diabético é relevante para definição de políticas públicas e de gestão dos serviços de saúde, no sentido de reduzir o número de complicações clínicas relacionadas à doença.

O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 atendidos no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), assim como avaliar a associação destas variáveis com o controle glicêmico e classe econômica.

MÉTODOS

O modelo deste estudo foi observacional e transversal, de abordagem quantitativa. A população fonte foi constituída por pacientes diabéticos tipo 2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HULW entre setembro de 2012 e junho de 2013. A amostragem foi não probabilística por conveniência, com recrutamento consecutivo de pacientes que chegaram para atendimento ambulatorial no referido serviço.

O tamanho da amostra foi de 160 pacientes. Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de DM2 acima de 18 anos com consulta agendada nos ambulatórios do Serviço de

Endocrinologia do HULW e que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos do estudo pacientes dos quais não foi possível a realização de glicemia capilar antes da consulta ambulatorial.

A técnica de coleta dos dados consistiu na realização de entrevista e medição de peso e altura antes das consultas. A variável primária do estudo foi o índice de massa corpórea (IMC), e as variáveis secundárias foram glicemia capilar, glicemia venosa, prática de exercícios físicos e classe econômica. O registro de exames bioquímicos rotineiramente realizados no serviço foi feito a partir da revisão dos prontuários dos pacientes, e incluíram glicemia venosa e hemoglobina glicosilada.

Considerou-se adequado o nível de glicemia capilar igual ou menor que 200mg/dL, de acordo com as diretrizes da *American Diabetes Association*⁽²⁾. A glicemia capilar foi verificada imediatamente antes da consulta no ambulatório através de um aparelho da marca Advandage[®] (Roche Diagnostics), com auxílio de tiras testes específicas e lancetas ACCUCHEK Softclix descartáveis. Registraram-se também os valores das médias das três últimas glicemias venosas e hemoglobinas glicosiladas encontradas nos prontuários dos pacientes.

O instrumento de coleta dos dados foi um formulário desenvolvido pelas autoras e pré-testado, com o objetivo de caracterizar a amostra, considerando os seguintes aspectos: duração do diagnóstico do DM2, tipo de tratamento usado atualmente, prática de atividades físicas, peso e altura, resultados de glicemias (glicemia venosa, glicemia capilar), HbA1c e classificação econômica (segundo a Classificação Econômica Brasil, da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP))⁽⁷⁾. O tipo de tratamento usado no momento da avaliação foi classificado em uma das cinco categorias: (1) dieta; (2) dieta + hipoglicemiante oral; (3) dieta + insulino terapia; (4) dieta + hipoglicemiante oral + insulino terapia; e (5) não faz tratamento. A atividade física foi definida como a realização de, pelo menos, 30 minutos de atividade física em uma frequência igual ou superior a 3 vezes por semana, excluindo-se trabalho doméstico e/ou profissional⁽⁶⁾.

O peso foi aferido em balança eletrônica da marca Filizola, modelo E-150/3P, com capacidade para 150kg e precisão de 100g. Para a medição da estatura, utilizou-se estadiômetro marca Leicester Height Measure, com leitura realizada no milímetro mais próximo. O IMC foi calculado através da divisão do peso pela altura ao quadrado ($IMC = P/a^2$; P=peso em kg; a=altura em m). Sobrepeso e obesidade foram definidos utilizando as atuais definições da Organização Mundial de Saúde: baixo peso: $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$; peso normal: $IMC 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$; sobrepeso: $IMC 25-29,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau 1: $IMC 30-34,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau 2: $IMC 35-39,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau 3 (ou mórbida): $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ⁽⁸⁾.

Na análise estatística, foram determinadas frequências relativas e absolutas das variáveis qualitativas e médias e desvios padrão das variáveis quantitativas intervalares. As diferenças entre os pacientes obesos e não obesos foram comparadas através da utilização do teste t para dados contínuos normalmente distribuídos e do teste de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis quando uma distribuição normal não foi observada. Os dados contínuos analisados incluíram idade, IMC e HbA1c. As diferenças em

termos de variáveis categóricas (por exemplo, a presença ou ausência de hiperglicemia e classes de estado nutricional de acordo com o IMC) foram analisadas usando-se o teste qui-quadrado. Foi determinado o índice de correlação linear de Spearman para avaliar a associação entre pontuações. O nível de significância estatística adotado foi de 5%. Os resultados foram analisados usando o software SPSS versão 20.0 para *Windows* (SPSS, Chicago, IL).

O projeto desta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HULW, com certificado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - CAAE nº 12185612.5.0000.5183. Todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo CEP/HULW e foram esclarecidos pelas pesquisadoras sobre os objetivos e os procedimentos do estudo de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

A média de idade da amostra (n=160) foi de 55,7±11 anos, com idade mínima de 21 anos, e máxima de 83 anos. O sexo feminino foi predominante (76%), assim como o estado civil casado (61,3%), seguida por solteiros (19,4%), viúvos (13,8%) e divorciados (5,6%). A maioria residia na capital João Pessoa (70%) e pertencia à classe econômica C (54,4%).

Apenas 55,6% dos pacientes apresentavam glicemia capilar normal. A média glicêmica capilar foi de 208,1±95,8mg/dL, com valor mínimo de 67mg/dL e máximo de 500mg/dL. Em 62% dos prontuários não havia medida recente de hemoglobina glicosilada (últimos três meses). Quanto aos 38% que dispunham da dosagem da hemoglobina glicosilada, o valor da medida variou entre 4,7% e 17,6%. Quanto à glicemia venosa, 40% dos pacientes não tinham este resultado recente nos prontuários, e dos 60% que detinham este exame, 41% apresentavam concentrações maiores ou iguais a 126mg/dL.

Médias de IMC, glicemia, duração do diagnóstico de diabetes, duração do acompanhamento no HULW, intervalos dos retornos ao ambulatório de endocrinologia, tipo de tratamento atual, prática atual de atividade física e IMC estão demonstrados na tabela 1.

Observou-se que 74,4% dos pacientes apresentavam sobrepeso ou obesidade. Somente 22,5% tinham peso normal (Tabela 2). Foram classificados como obesos 37% dos pacientes (IMC igual ou maior que 30kg/m²).

As distribuições de IMC foram determinadas separadamente para homens e mulheres da amostra. Os valores médios de IMC foram superiores nas mulheres (29,2±6,14, IC 95% 28,3-32,1), comparando-se com as médias dos homens (27,3±6,1, IC 95%, 25,6-28,8), porém esta diferença não alcançou significância estatística (p=0,07). A figura 1 mostra estes dados, com as medianas e os intervalos interquartis dos valores de IMC na comparação por sexo, havendo valores extremos na distribuição da IMC nas mulheres, nas quais se observaram os seis casos de obesidade mórbida, que não ocorreu nos homens. Além disso, dos 40 casos de obesidade grau 2, 30 foram mulheres.

Os valores médios das concentrações de glicemia capilar (p=0,97) e venosa (p=0,77) não diferiram nas categorias da clas-

sificação do IMC segundo critério da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 3).

Analisando-se os níveis de glicemia nos subgrupos da classificação do IMC, separando-se homens e mulheres, observa-se que as concentrações médias também não diferiram de modo estatisticamente significativo (Figura 2).

Contudo, verificou-se que os valores médios de IMC e glicemia capilar diferiram significativamente quanto à classe econômica dos pacientes (Figura 3). Observou-se uma redução pro-

Tabela 1. Características demográficas, classe econômica e variáveis clínicas dos pacientes diabéticos tipo 2 atendidos ambulatorialmente no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley entre setembro de 2012 e junho de 2013 (n=160)

Variáveis	Estatísticas
Sexo (% feminino)	76
Estado civil (% casados)	61,3
Procedência (% Capital)	70%
Idade (anos, M±DP)	55,7 (11)
Classe Econômica (%)	
A	1,3
B	23,8
C	54,4
D	19,4
E	1,3
IMC (kg/m ² , M±DP)s	28,7 (5,9)
Tratamento (%)	
Dieta+HO	58,1
Dieta+Insulina	18,1
Dieta+HO+Insulina	16,8
Dieta	6,9
Atividade física (% Sim)	40,6
Duração tratamento (anos, M±DP)	6,0 (5,9)
Duração acompanhamento (anos, M±DP)	4,8 (1,8)
Intervalos retornos (meses, M±DP)	2,7 (0,4)
Glicemia capilar (mg/dL, M±DP)	208,1 (95,8)
Glicemia venosa (mg/dL, M±DP)	171,3 (78,7)

M: médias; DP: desvio padrão; HO: hipoglicemiante oral.

Tabela 2. Classificação do índice de massa corpórea dos pacientes diabéticos tipo 2 atendidos ambulatorialmente no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley entre setembro de 2012 e junho de 2013 (n=160)

Classificação nutricional	Frequências	
	f	%
Baixo peso	5	3,1
Normal	36	22,5
Sobrepeso	59	36,8
Obesidade grau 1	40	25,0
Obesidade grau 2	14	8,8
Obesidade grau 3	6	3,8

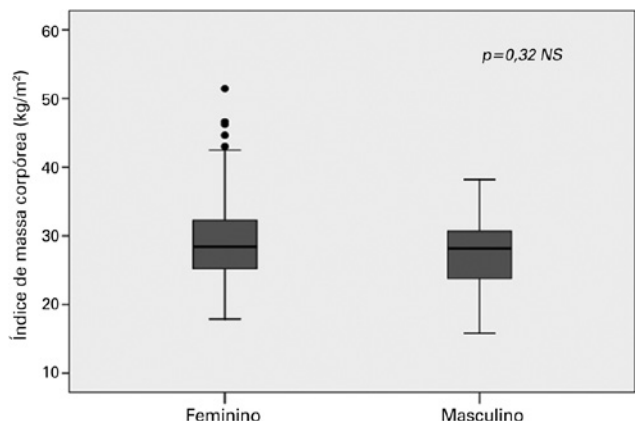


Figura 1. Valores medianos e intervalo interquartil do índice de massa corpórea contrastando por sexo em pacientes diabéticos tipo 2 - Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (n=160).

Tabela 3. Valores de glicemia capilar e venosa nas categorias de índice de massa corpórea de pacientes diabéticos tipo 2 atendidos ambulatorialmente no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (n=160)

Classificação do IMC	Glicemia capilar (n=160)		Glicemia venosa (n=96)	
	Média	DP	Média	DP
Baixo peso (n=5)	195,5	135,0	214,0	123,5
Normal (n=36)	180,8	84,30	207,5	104,8
Sobrepeso (n=59)	164,8	88,31	221,7	101,9
Obesidade grau 1 (n=40)	175,2	65,6	197,0	88,1
Obesidade grau 2 (n=14)	164,0	57,7	186,0	68,6
Obesidade grau 3 (n=6)	172,0	86,2	208,1	68,1
Amostra (n=160)	171,3	78,7	201,1	95,8

IMC: índice de massa corpórea; DP: desvio padrão.

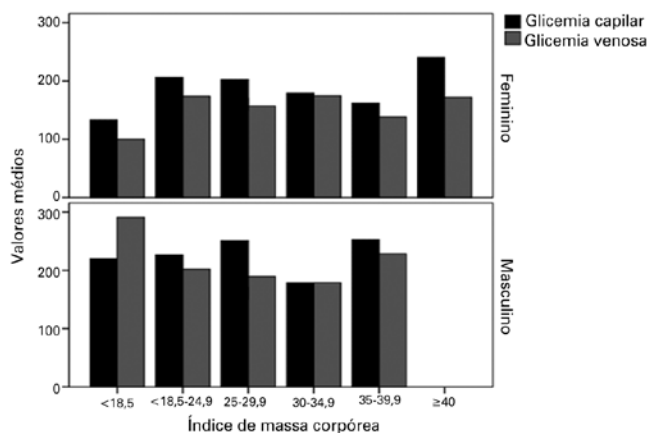


Figura 2. Valores de glicemias capilar e venosa em função da classificação do índice de massa corpórea contrastando por sexo em pacientes diabéticos tipo 2 atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (n=160).

gressiva do IMC das classes A, B, C, D e E (p=0,04), enquanto houve uma elevação significativa dos valores de glicemia capilar à medida que decresceram os extratos de A até E em termos econômicos (p=0,02).

Não se observou diferença nos níveis de glicemia capilar quanto à prática de exercícios físicos. Glicemia abaixo ou acima de 200mg/dL também não se associou à prática de exercícios.

DISCUSSÃO

Estes resultados mostram que sobrepeso e obesidade apresentam alta prevalência em pacientes diabéticos tipo 2 atendidos ambulatorialmente no Serviço de Endocrinologia de um hospital universitário da Paraíba, Brasil.

A relação entre obesidade e DM2 é bem estabelecida. Indivíduos com sobrepeso ou obesidade têm um aumento significativo do risco de desenvolverem diabetes, risco este cerca de três vezes superior ao da população com peso considerado normal⁽⁹⁾. Nos indivíduos portadores de diabetes tipo 2 uma redução de 11% no peso corporal foi associada a uma diminuição de 28% do risco de morte causada por diabetes⁽¹⁰⁾.

O risco de obesos tornarem-se diabéticos aumenta em 50%, quando o IMC está entre 33 e 35kg/m²⁽¹¹⁾. Juntamente com a diminuição da resistência à insulina, a perda de peso melhora a resposta das células beta pancreáticas à glicose, além de estar associada a um aumento na liberação de insulina e a uma redução na imunorreatividade da pró-insulina^(12,13). Evidências sugerem que mesmo uma redução de 5 a 10% no peso corporal melhora a tolerância à glicose⁽¹⁴⁾.

No presente estudo, houve associação estatisticamente significativa entre obesidade e classe econômica. Como resultado de uma tendência recente, diminuiu a relação positiva entre escolaridade e risco de obesidade em homens e acentua-se uma relação inversa que já vinha se observando na população feminina⁽¹⁵⁾. Em estudos realizados no último quarto do século XX nas duas mais populosas regiões brasileiras, foi possível evidenciar uma

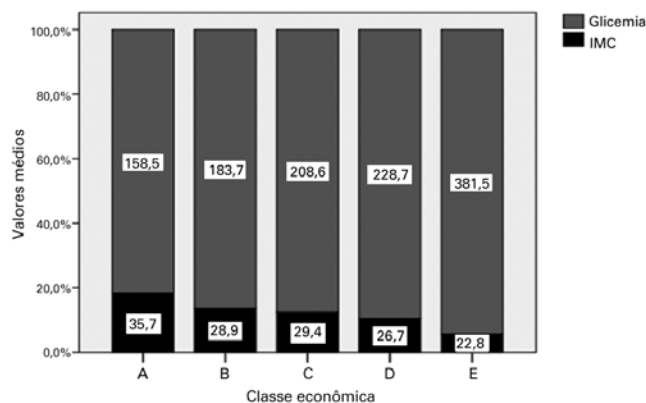


Figura 3. Valores de IMC e glicemia capilar e venosa em função da classificação econômica em pacientes diabéticos tipo 2 atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (n=160).

inversão na tendência da obesidade segundo níveis de classe social da população⁽¹⁵⁾. Enquanto no primeiro período (1975-1989), o risco de obesidade foi ascendente em todos os níveis de condição social, tendendo esta ascensão a ser máxima para homens e mulheres com maior escolaridade, no segundo período (1989-1997), o aumento da obesidade foi máximo em indivíduos sem escolaridade, registrando-se estabilidade ou mesmo diminuição da enfermidade nos estratos femininos de média ou alta escolaridade.

No Brasil, a partir de inquérito domiciliar realizado em 1996/1997, foi possível demonstrar que, na Região Sudeste, a mais desenvolvida do país e, de modo geral, em toda população urbana, após ajuste para idade, o risco de obesidade entre mulheres pertencentes ao quartil de menor renda excedia em cerca de duas vezes o risco observado entre mulheres pertencentes ao quartil de maior renda⁽¹⁶⁾. Interessa notar que situação inversa, com risco significativamente maior de obesidade no quartil de maior renda, foi evidenciada na Região Nordeste, a menos desenvolvida do país, em consonância com os resultados do presente estudo.

As razões apontadas para a relação direta entre nível socioeconômico e obesidade nos países em desenvolvimento são relativamente simples e referem-se à proteção natural contra a enfermidade que seria encontrada entre os estratos sociais menos favorecidos em face da escassa disponibilidade de alimentos, além do perfil de maior atividade física⁽¹⁷⁾. A relação inversa observada nos países desenvolvidos aparenta ser mais complexa e envolveria o maior conhecimento a respeito das consequências da obesidade e das formas de preveni-la que teriam os estratos sociais mais privilegiados.

A classificação econômica da nossa amostra assemelha-se à encontrada em estudo anterior envolvendo pacientes diabéticos tipo 2 atendidos em serviço de endocrinologia de hospital universitário no interior do estado de São Paulo⁽¹⁸⁾. A amostra estudada no nosso trabalho mostrou outras características demográficas semelhantes às de pacientes com diagnóstico de DM2 atendidos no ambulatório de endocrinologia do interior de Santa Catarina⁽¹⁹⁾. No presente estudo encontrou-se maior prevalência de pacientes do sexo feminino com diagnóstico de DM na amostra, assemelhando-se a estudos realizados em diferentes regiões do Brasil⁽²⁰⁻²²⁾. O fato de as mulheres serem mais prevalentes pode ser explicado pela sua maior procura pelos serviços de saúde em relação aos homens.

No estudo de Vinholes et al.⁽¹⁹⁾, a média de IMC foi de 30,7kg/m² (±6,0), semelhante ao que foi encontrado na nossa amostra, embora o tempo de diagnóstico da doença tenha sido maior naquela pesquisa (média de 14,1±10,3 anos). Os níveis de glicemia de jejum foram menores no referido estudo, cuja mediana das concentrações plasmáticas de glicose foram de 145mg/dL. Em relação à hemoglobina glicosilada, a média foi de 8,4% (±2,3), variável que não foi incluída nas análises do nosso estudo em virtude do pequeno número de pacientes com disponibilidade do exame nos seus prontuários nos últimos três meses antes da coleta de dados. Pesquisa envolvendo 120 pacientes com DM2 atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás também evidenciou níveis médios de

IMC semelhantes aos encontrados no nosso estudo, e apenas 15% dos pacientes apresentavam glicemia de jejum normal⁽²⁰⁾.

Em estudo realizado em ambulatório de endocrinologia de hospital universitário de Campinas, estado de São Paulo, o contingente de pacientes diabéticos tipo 2 que estavam recebendo tratamento com insulina foi duas vezes superior ao encontrado no presente estudo, em que se esperava uma maior frequência de insulinoterapia, em virtude de se tratar de nível de atenção terciária na rede de saúde⁽²³⁾.

Em estudo realizado no ambulatório de endocrinologia do HULW, realizado com pacientes com DM2 com média de idade de 57,2 anos, atendidos entre julho e dezembro de 2006, por ocasião da sua primeira consulta, 54,5% encontravam-se descompensados metabolicamente. Por outro lado, neste referido estudo, considerando a consulta de retorno dos pacientes diabéticos adultos atendidos no mesmo período, observou-se uma frequência de 49,4% de indivíduos descompensados⁽⁶⁾. Estes resultados indicam que a situação de descompensação metabólica persiste na população estudada. Em estudo realizado com diabéticos tipo 2 atendidos no ambulatório de endocrinologia de Campinas-SP também se demonstrou níveis de glicemia venosa de jejum anormalmente elevados na maioria dos pacientes atendidos⁽²³⁾.

Em estudo multicêntrico realizado no Brasil para avaliar a prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes ambulatoriais com DM2 em diferentes regiões do país, envolvendo 2.519 pacientes em 11 hospitais, dois ambulatórios especializados e um posto de saúde de dez cidades brasileiras, os resultados foram compatíveis com os dados encontrados no nosso estudo⁽²⁴⁾. Na referida pesquisa, a média de idade foi 58,8 (±11,6) anos, tempo de diagnóstico clínico de DM de 9,0±7,3 anos, IMC de 28,3±5,2kg/m², e 61% do sexo feminino, 75% apresentavam sobrepeso ou obesidade. Os autores daquele estudo multicêntrico não observaram diferença na prevalência de sobrepeso entre as diferentes regiões do Brasil. Contudo, referiram que os pacientes da região Nordeste apresentaram IMC discretamente menor, quando comparado aos pacientes das regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul, respectivamente (26,4±4,7kg/m² vs. 27,9±4,8kg/m² vs. 29,2±5,1kg/m² vs. 29,4±5,4kg/m²; *p*<0,001). Além disso, seus dados indicaram que sobrepeso e obesidade já atingiam um percentual de pacientes com DM2 no Brasil semelhante ao relatado em estudos europeus, mas ainda menor do que o observado nos Estados Unidos, além de que a prevalência de obesidade nos pacientes diabéticos foi três vezes maior do que a observada na população brasileira em geral⁽²⁴⁾.

Contudo, comparando-se nossos resultados com estudo realizado em ambulatório de endocrinologia de hospital secundário do Reino Unido, constata-se que as frequências de obesidade foram ainda superiores naquele estudo, em que 86% dos pacientes com diabetes tipo 2 apresentavam sobrepeso ou obesidade, e 52% eram obesos⁽⁵⁾. Porém, no referido estudo, os pacientes diabéticos obesos apresentavam idades menores e pior controle glicêmico que os não obesos.

Quanto à falta de associação observada nos resultados entre IMC e atividade física, pode-se questionar se a validade dos níveis de auto-relato de atividade física são sempre confiáveis,

uma vez que evidências sugerem que grande parte da obesidade é mais devida ao baixo gasto energético que ao alto consumo de comida, enquanto a inatividade física da vida moderna parece ser o maior fator etiológico do crescimento dessa doença nas sociedades industrializadas⁽²⁵⁾.

Limitações potenciais deste estudo incluem as habituais dificuldades de interpretação dos dados recolhidos principalmente para fins clínicos. A população com diabetes tipo 2 neste estudo é uma população selecionada, não refletindo o que ocorre na maioria dos indivíduos com DM2 recrutados na comunidade. Assim, esta amostra selecionada no hospital deve incluir pacientes com múltiplos problemas, controle glicêmico difícil, e aqueles que são encaminhados da atenção primária para tratamento com insulina no ambulatório de endocrinologia, embora este tenha sido constatado como muito abaixo do que se esperava encontrar. Não obstante esta limitação, e a possibilidade de que a prevalência geral de obesidade e excesso de peso possa ser menor em pacientes com diabetes tipo 2 na comunidade, é evidente que a obesidade é um problema de elevada frequência em diabéticos do tipo 2, e os dados encontrados sugerem a necessidade de retornos ambulatoriais mais frequentes para esta clientela para obtenção de um melhor controle, tanto do peso quanto dos níveis glicêmicos. Outra limitação encontrada neste estudo foi a falta de disponibilidade de dosagens de hemoglobina glicosilada para avaliar o controle glicêmico dos pacientes.

Conclui-se que a prevalência de sobrepeso e obesidade é elevada entre diabéticos tipo 2 atendidos ambulatorialmente no Serviço de Endocrinologia do HULW, e que os níveis elevados de IMC não se associaram a maiores níveis glicêmicos, mas estas duas variáveis relacionaram-se distintamente com a classe econômica dos pacientes: IMC diminuindo com a progressão das classes de A para E, e glicemia aumentando neste sentido. Não se observou a tendência atual de maiores índices de massa corpórea em estratos econômicos mais desfavoráveis, e sim o contrário.

REFERÊNCIAS

- Wilding JP. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract.* 2014;68(6):682-91.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes -2013. *Diabetes Care* 2013;36 (Suppl 1): S11-66.
- Monteiro CN, Gianini RJ, Goldbaum N, Cesar CL, Barros MB. Cobertura de serviços públicos de saúde para gastos com medicamentos e vacinas na população com diabetes mellitus. *Ciênc Saude Colet.* 2015;20(2):557-64.
- Novais AM. A Prevalência de sobrepeso e obesidade em mulheres dos bairros centro e Olaria do Município de Cruzília-MG de acordo com o nível socioeconômico. *Rev Bras Obes.* 2011;5(27):121-32.
- Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J.* 2006;82(966):280-4.
- Moreira LL, Moreira MF, Nunes AB. Caracterização clínico-terapêutica de idosos diabéticos tipo 2 atendidos em hospital universitário. *Rev Bras Clin Med.* 2009;7(4):228-32.
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil/2008. [citado 2015 Maio 22]. Disponível em <http://www.abep.org>
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization, 2000. (WHO Technical Report Series, 894).
- Peixoto GV, Silva RM. Estratégias educativas ao portador de diabetes mellitus: Revisão sistemática. *Espaço Saúde* 2011;13(1): 74-81.
- Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes: A worldwide epidemic. *Br J Nutr.* 2000;83 Suppl 1: S5-8.
- Hu G, Jousihlari P, Qiao P, Katoh S, Tuohimileto O. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia.* 2001;48(5):856-61.
- Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem.* 2008;114(4):211-23.
- Brown A, Desai M, Taneja D, Tannock LR. Managing highly insulin-resistant diabetes mellitus: weight loss approaches and medical management. *Postgrad Med.* 2010;122(1):163-71.
- Xavier, F. The role of weight loss in improving metabolic outcomes. 2003. [cited 2015 Jul 03]. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/427179>
- Dinsa GD, Goryakin Y, Fumagalli E, Suhrcke M. Obesity and socioeconomic status in developing countries: a systematic review. *Obes Rev.* 2012;13(11):1067-79. Comment in: *Obes Rev.* 2012; 13(11):1080; author reply 1081.
- Monteiro CA, Conde WL, Castro, IR. A tendência cambiante da relação entre escolaridade e risco de obesidade no Brasil (1975-1997). *Cad Saude Pública.* 2003;19(1):67-75.
- Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, Sachdev HS; Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet.* 2008;371(9609):340-57.
- Olive PL, Giraldes AP, Silveira AD, Tiemi ME, Coppedé L, Stefan, LF. et al. Perfil socioeconômico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 no ambulatório da Faculdade de Medicina de Jundiá e sua associação com obesidade e hipertensão arterial. *Perspectivas Médicas [Internet]* 2009 [citado 2015 Jun 21];20(2):40-4. Disponível em: http://fmj.br/revista/Pdfs/revista_2009_2.pdf
- Vinholes DB, Pacheco HA. Perfil do risco cardiovascular de pacientes diabéticos atendidos em ambulatório de especialidades. *Ciênc Saude.* 2014;7(3):116-22.
- Pinheiro DS, Costa DC, Rocha Filho, CR, Mundim CA, Reis AA, Ghedini PC. Avaliação do nível de controle glicêmico dos pacientes diabéticos tipo 2 atendidos em um Hospital Universitário. *Rev Univ Vale do Rio Verde [Internet].* 2012[citado 2015 Jun 21];10 (2):3-11. Disponível em: <http://revistas.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/698>
- Lyra R, Silva RS, Montenegro Junior RM, Matos MV, César NJ, Silva LM. Prevalência de diabetes melito e fatores associados em população urbana adulta de baixa escolaridade e renda do sertão nordestino brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(6): 560-6.
- Ferreira CL, Ferreira MG. Características epidemiológicas de pacientes diabéticos da rede pública de saúde: Análise a partir do sistema HiperDia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(1):80-6.
- Negrizoli R, Cocco MI. Perfil da clientela atendida em ambulatório de diabetes de um hospital universitário. *Rev Ciênc Méd. Campinas* 2002;11(1):39-46.
- Gomes MB, Gianella Neto D, Mendonça E, Tambascia MA, Fonseca RM, Réa RR, et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(1): 136-44.
- Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esporte.* 2004;10(4):319-24.

Análise da terapia antimicrobiana empírica em infecção de corrente sanguínea por *Pseudomonas aeruginosa* em um hospital universitário

Analysis of empirical antimicrobial therapy in Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections in a university hospital

Leandro dos Santos Maciel Cardinal¹, Felipe Aparecido Ferreira da Cruz¹, Jaqueline Pilon de Meneses¹, Guilherme Henrique Furtado¹

Recebido da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: Infecções de corrente sanguínea causadas por *Pseudomonas aeruginosa* apresentam significativas taxas de morbidade, mortalidade e custos hospitalares. A terapia empírica adequada impacta significativamente na mortalidade, porém, a escolha do antibiótico empírico apropriado contra uma infecção causada por *P. aeruginosa* é um desafio para os clínicos devido a resistência à diversos antimicrobianos. O presente estudo teve como objetivo analisar a adequação da terapia antimicrobiana empírica e correlacioná-la com a mortalidade em 30 dias. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo coorte retrospectivo com pacientes que apresentaram infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa* no período de Janeiro a Dezembro de 2011. Foram analisadas variáveis epidemiológicas e clínicas destes pacientes correlacionando-as com a mortalidade em 30 dias. **RESULTADOS:** Vinte e nove pacientes foram incluídos no estudo. A média de idade dos pacientes que tiveram óbito foi de 66 anos e dos sobreviventes foi de 72 anos ($p=0,37$). Foi detectada uma elevada mortalidade hospitalar (21 de 29 pacientes, 72,4%) entre os pacientes com infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa*. Meropenem isoladamente foi o antimicrobiano mais utilizado (34,5%). Houve inadequação na terapia empírica em oito pacientes (27,5%). Em relação às variáveis analisadas, nenhuma teve correlação estatisticamente significativa com a mortalidade em 30 dias. **CONCLUSÃO:**

Nosso estudo encontrou uma elevada taxa de mortalidade entre paciente com bacteremia por *P. aeruginosa*. Nenhuma variável foi preditora de mortalidade em 30 dias. Estudos com uma maior casuística são necessários para um melhor entendimento das variáveis relacionadas à mortalidade entre estes pacientes.

Descritores: *Pseudomonas aeruginosa*; Infecções por pseudomonas; Bacteremia/mortalidade; Antibacterianos/uso terapêutico; Farmacorresistência bacteriana múltipla; Infecção hospitalar

ABSTRACT

BACKGROUND AND PURPOSE: Bloodstream infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* presents significant morbidity, mortality and hospital costs. Appropriate empirical antimicrobial therapy significantly impacts on mortality however the choice of adequate antibiotic therapy is a challenge for clinicians due to bacterial resistance. This study aimed to analyze the adequacy of empirical antimicrobial therapy among patients with BSI caused by *Pseudomonas aeruginosa* and to correlate it with the 30-day mortality. **METHODS:** We performed a retrospective cohort study of patients with bloodstream infections caused by *P. aeruginosa* from January 1st, 2011 to December 31, 2011. We analyzed demographic and clinical variables of those patients correlating them with the 30-day mortality. **RESULTS:** Twenty-nine patients were included in the study. The average age of patients who died and survived was 66 years and 72 years, respectively ($p=0.37$). A high hospital mortality rate (21 of 29 patients, 72.4%) was detected. Meropenem was the most used antibiotic during the study period (34.5%). There was inadequate empirical antimicrobial therapy in eight patients (27.5%). No statistically significant difference was observed with regard to 30-day mortality among the variables analyzed. **CONCLUSION:** Our study found a high mortality rate among patients with BSI caused by *Pseudomonas aeruginosa*. No variable was found to be predictor of 30-day mortality in this cohort of patients. Further studies with larger samples are needed for a better understanding of variables related to mortality among these patients.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; *Pseudomonas* infections; Bacteremia/mortality; Anti-bacterial agents/therapeutic use; Drug resistance, multiple, bacterial; Cross infection

1. Grupo de Discussão de Antimicrobianos em Doentes Críticos. Hospital São Paulo. Disciplina de Infectologia. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 15/10/2015 – Data de aceite: 19/10/2015
Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Leandro Cardinal
Rua Napoleão de Barros, 690 – 2º andar
CEP: 04024-002 – São Paulo, SP, Brasil
Tel./Fax: 11 5571-8935
E-mail: cardinal_leandro@hotmail.com

Fontes de auxílio à pesquisa: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ.

INTRODUÇÃO

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo gram-negativo causador de infecções nosocomiais ou relacionadas à assistência a saúde (IRAS), envolvendo o trato respiratório, trato urinário, feridas e ocasionalmente cateteres venosos centrais⁽¹⁻²⁾.

Mesmo não sendo o sítio principal de infecção, vale ressaltar a importância da infecção de corrente sanguínea primária ou secundária causada por *P. aeruginosa*, isto devido à sua gravidade, com elevada taxa de morbidade, mortalidade e custos⁽³⁻⁴⁾. Segundo os dados do sistema de vigilância americano NNIS (sigla em inglês: *National Nosocomial Infection Surveillance System*), *P. aeruginosa* é o sétimo patógeno mais frequentemente isolado em infecções de corrente sanguínea e o terceiro patógeno quando considerado apenas os bacilos gram-negativos⁽⁵⁾. No contexto da América Latina, *P. aeruginosa* aparece como o quinto patógeno mais frequente em infecções de corrente sanguínea, sendo também o terceiro agente isolado dentre os bacilos gram-negativos⁽⁶⁾.

As taxas de mortalidade relacionadas à bacteremia por *P. aeruginosa* chegam a exceder 50% em determinadas populações⁽⁷⁻¹⁰⁾. Vários são os fatores que podem contribuir para essa elevada taxa de mortalidade, alguns relacionados ao paciente, como comorbidades, idade avançada e imunodepressão, outros, relacionados à assistência a saúde como a terapia de substituição renal^(2,11). No que diz respeito ao microrganismo, *P. aeruginosa* é um patógeno de difícil tratamento devido a sua limitada sensibilidade aos agentes antimicrobianos e à frequente emergência de mutantes resistentes durante a terapia⁽¹²⁾.

A importância da terapia empírica apropriada na redução da mortalidade de pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* já foi bem estabelecida em estudos prévios^(9,13,14). Contudo, a escolha de um antibiótico empírico apropriado contra uma possível infecção causada por *P. aeruginosa* é um desafio para os clínicos. Fato que se dá pela decorrência da resistência intrínseca da *P. aeruginosa* a diversos antimicrobianos, além das elevadas taxas de resistência adquirida que vem ocorrendo em todo o mundo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

O presente estudo teve como objetivo analisar a adequação da terapia antimicrobiana empírica e correlacioná-la com a mortalidade hospitalar em 30 dias em pacientes com infecções de corrente sanguínea por *P. aeruginosa*.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo coorte retrospectivo. Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos de idade que apresentaram uma hemocultura positiva com *P. aeruginosa* no período de 1 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2011.

Este estudo foi conduzido no Hospital São Paulo, uma instituição pública pertencente à Universidade Federal de São Paulo, na cidade de São Paulo. Sua demanda é principalmente de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), porém, também atende pacientes de origem privada (convênios) e oferece assistência em nível terciário, totalizando 750 leitos.

Foram analisadas variáveis epidemiológicas e clínicas como presença de comorbidades, sítio de infecção, internação nos úl-

timos 90 dias, imunossupressão, procedimentos invasivos, uso prévio de antimicrobianos e uso empírico de antimicrobianos.

As definições de infecção de corrente sanguínea foram baseadas nos critérios do CDC (sigla em inglês: *Center for Disease Control and Prevention* ()) para a definição de infecções hospitalares⁽¹⁸⁾. Foi considerada terapia empírica adequada quando pelo menos um antimicrobiano foi administrado em até 24 horas após a coleta da amostra de sangue e quando a cepa de *P. aeruginosa* isolada era sensível a este antimicrobiano, considerando os parâmetros do CLSI (sigla em inglês: *Clinical and Laboratory Standards Institute*), 2011⁽¹⁹⁾. Em relação ao uso prévio de antimicrobianos, foram considerados apenas aqueles utilizados por um período ≥ 24 horas nos 30 dias que antecederam a coleta da hemocultura. Foi considerado como paciente submetido a procedimento invasivo quando este foi realizado em até sete dias antes da coleta da hemocultura e para cirurgias maiores, até um mês antes da coleta da hemocultura. Neutropenia foi definida como a contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/mm³⁽²⁰⁾. Pacientes foram monitorados até 30 dias após a coleta da hemocultura e o óbito foi analisado em 30 dias.

A análise estatística foi realizada através do uso do software MedCalc – versão 11.6.1[®] e os resultados obtidos foram expressos em médias, medianas e desvio padrão ou frequências absolutas e proporções. A comparação das variáveis categóricas (ou qualitativas) foi realizada através do teste do qui-quadrado (χ^2) e a comparação das variáveis contínuas (ou quantitativas) foi realizada através do teste *t* de Student, considerando um nível de significância estatística de 10% ($p < 0.1$).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob parecer de nº 110406/2012.

RESULTADOS

Os resultados encontrados demonstraram que houve predominância do sexo masculino (19 casos, 65,5%) entre os pacientes avaliados ($p=0,27$). Foi detectada uma elevada mortalidade em 30 dias entre os pacientes com infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa*, 21 dos 29 pacientes apresentaram óbito (72,4%). A média de idade dos óbitos foi de 66 anos e dos não óbitos de 72 anos ($p=0,377$). Houve inadequação na terapia empírica em 8 pacientes (27,5%). Em relação às variáveis analisadas, nenhuma teve correlação estatisticamente significativa com a mortalidade em 30 dias. As características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* estão demonstradas na tabela 1.

Entre as variáveis que analisaram o tratamento antimicrobiano destaca-se uma baixa adequação da terapia empírica em 21 pacientes (72,4%). Os antimicrobianos anti-pseudomonas utilizados empiricamente e as respectivas taxas de mortalidade foram:

- cefepime (100%), imipenem (66,6%), meropenem (71,4%), polimixina B (75%), ampicilina (100%) e ciprofloxacino (0%). Meropenem foi o antimicrobiano empírico mais utilizado (21 pacientes, 72,4%). O tratamento antimicrobiano empírico combinado foi utilizado em 12 casos (41,1%).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os antimicrobianos utilizados para tratamento empírico dos pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Na literatura, encontramos altas taxas de mortalidade que variam de 18% a 67% em infecções de corrente sanguínea por

P. aeruginosa^(8,12,21). Enquanto que no presente estudo, a taxa de mortalidade foi ainda superior (72,4%). Em relação às variáveis epidemiológicas encontradas, estas se assemelham à de estudos prévios^(2,21,22).

Em relação às condições clínicas dos pacientes, os resultados deste estudo são similares à maioria dos estudos prévios⁽²¹⁻²³⁾. Nota-se no presente estudo, o caráter oportunista da infecção, pois cerca de 93% dos pacientes apresentavam algum tipo de

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa*

	Óbito (n=21)	Não óbito (n=8)	p
Infecção Comunitária	2/21(9,5%)	0/8(0%)	0,93
Internação em UTI	15/21 (71,42%)	3/8 (37,5%)	0,21
Dias de internação, média	51,9	41,6	0,66
Comorbidades	19/21(90,47%)	8/8(100%)	0,93
Neutropenia	5/20 (25%)	0/8(0%)	0,31
Nutrição Parenteral	1/21(4,7%)	0/8(0%)	0,61
Infecção Prévia	11/21(52,3%)	4/8(50%)	0,76
Uso prévio de corticoide	4/21(19,04%)	2/8(25%)	0,87
Uso prévio de imunossupressor	2/21(9,5%)	1/8(12,5%)	0,65
Procedimentos invasivos			
Sonda vesical de demora	3/21(14,2%)	1/8(12,5%)	0,63
Cateter venoso central	16/21(76,19%)	3/8(37,5)	0,12
Hemodiálise	6/21(28,57%)	1/8(12,5%)	0,63
Sítio de Infecção			
Bacteremia Primária	0	3/8(37,5)	0,82
Sistema Respiratório	5/21(23,8%)	3/8(37,5%)	0,78
Pele e Partes Moles	2/21(9,5%)	0/8(0%)	0,93
Trato Urinário	1/21(4,76%)	1/8(12,5)	0,93
Uso prévio de Antimicrobiano			
Piperacilina/tazobactam	3/21(14,28)	1/8(12,5)	0,63
Polimixina B	1/21(4,76%)	1/8(12,5%)	0,93
Glicopeptídeos (vancomicina/teicoplanina)	17/21(80,9%)	4/8(50%)	0,23
Cefalosporinas de terceira geração	4/21(19,04%)	3/8(37,5%)	0,58
Cefalosporinas de quarta geração	1/21(4,76%)	1/8(12,5%)	0,93
Carbapenênicos	1/21(4,76%)	1/8(12,5%)	0,93

Tabela 2. Descrição do tratamento empírico dos pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa*

	Óbito (n=21)	Não óbito (n=8)	p
Tratamento empírico adequado	14/21 (66,6%)	7/8 (87,5%)	0,87
Início da terapia em >24 horas	4/21(19,0%)	0/8(0%)	0,65
Tratamento empírico com polimixina B	9/21(42,9%)	3/8(37,5)	0,87
Tratamento empírico com meropenem	15/21(71,4%)	6/8(75,0%)	0,78
Tratamento empírico com imipenem	2/21(9,5%)	1/8(12,5%)	0,65
Tratamento empírico com ciprofloxacina	0/21(0)	1/8(12,5)	0,61
Tratamento empírico com cefepime	2/21(9,5%)	0/8(0%)	0,93
Tratamento empírico combinado			
Beta-lactâmico + polimixina B	8/21(38,1%)	4/8(50,0%)	0,87
Beta-lactâmico + aminoglicosídeo	1/21(4,8%)	0/8(0%)	0,61

comorbidade como câncer, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, entre outras. A maioria dos pacientes tiveram quebra das barreiras imunológicas naturais através do uso de dispositivos invasivos como o uso de cateter venoso central. A infecção foi majoritariamente nosocomial (93%). Houve elevado tempo de internação hospitalar (49,5 dias) e uso prévio de antimicrobianos em 93% dos casos, o que pode ter colaborado para seleção do patógeno analisado.

Neste contexto, em um estudo tipo coorte retrospectivo realizado com pacientes imunocompetentes adultos, Lodise et al.,⁽¹³⁾ quantificaram a associação temporal entre a demora no início da antibioticoterapia adequada e mortalidade. Os resultados encontrados demonstraram que o atraso da terapia adequada foi independentemente associado com a mortalidade em 30 dias na análise multivariada. Com estes dados, os pesquisadores concluíram que o clínico deve assegurar a terapia antimicrobiana apropriada precocemente com espectro de ação consistente com o padrão de resistência de seu serviço. No entanto, no presente estudo não houve alteração significativa na mortalidade em 30 dias com a terapia empírica adequada e precoce.

Tuon et al.,⁽²²⁾ realizaram estudo caso-controle com 77 pacientes com infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa* que foram divididos em dois grupos: resistentes à carbapenêmicos (29 pacientes) e sensíveis aos carbapenêmicos (48 pacientes). Os autores encontraram uma mortalidade significativamente menor no grupo sensível quando o tratamento foi adequado (39% vs 68%, $p=0,04$), entretanto, essa diminuição não foi significativa no grupo resistente (43,0 vs 50%, $p=0,52$). O tratamento empírico foi inadequado em 59,7% dos pacientes. Os autores destacaram a dificuldade para escolha do tratamento empírico já que a bactéria é intrinsecamente resistente a diversos antimicrobianos e cada vez mais cepas multirresistentes são selecionadas justificando a elevada taxa de inadequação da terapia empírica. Portanto, destacamos a importância do conhecimento da epidemiologia local das infecções, identificando os principais patógenos e seus perfis de sensibilidade.

Há mais de duas décadas, estudos vêm sendo realizados para comparar os desfechos clínicos entre monoterapia e terapia combinada para tratar bacteremia por *P. aeruginosa*. Hilf et al.,⁽²⁴⁾ sugeriram que a terapia combinada foi superior à monoterapia em pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa*, no entanto, 86% dos pacientes (37/43) que receberam monoterapia no estudo, receberam apenas um aminoglicosídeo, que atualmente deixou de ser considerada terapia adequada, devido à sua associação com o aumento da mortalidade⁽²⁵⁾. Entretanto, estudos mais recentes não demonstraram associação significativa entre diminuição de mortalidade e uso de terapia combinada^(9,12,21,26,27). Portanto, até o momento as evidências permanecem contraditórias quanto ao impacto da terapia combinada na mortalidade em infecções por *P. aeruginosa*. Os resultados encontrados por nossa pesquisa também corroboram esses estudos, não demonstrando menor mortalidade com o uso combinado de antimicrobianos.

Bowers et al.,⁽²¹⁾ realizaram estudo coorte, retrospectivo e multicêntrico com pacientes hospitalizados com bacteremia por *P. aeruginosa*. Os dados encontrados mostraram que a morta-

lidade em trinta dias foi significativamente maior em pacientes que receberam terapia empírica inadequada (43,8% versus 21,5%, $p=0,03$). Contudo, a mortalidade em 30 dias não foi estatisticamente diferente entre os grupos de monoterapia versus terapia combinada (28,7% versus 36,6%, $p=0,17$).

Atualmente, não existem evidências do benefício da terapia empírica combinada sobre a monoterapia para tratar infecções por *P. aeruginosa*. Porém, têm sido sugerido que a utilização da terapia combinada pode diminuir a possibilidade de erro na escolha do antimicrobiano, pelo menos até conhecimento do agente e perfil de sensibilidade, garantindo assim, que pelo menos um dos antimicrobianos possa ser efetivo^(3,28).

CONCLUSÃO

Em suma, o presente estudo demonstrou elevada taxa de mortalidade em infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa* e a terapia empírica adequada não teve impacto na taxa de mortalidade. No entanto, ressaltamos a importância da terapia empírica precoce e adequada. Estudos com uma maior casuística são necessários para um melhor entendimento das variáveis relacionadas à mortalidade em nosso meio.

REFERÊNCIAS

1. Rossolini G, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Microbiol Infect. 2005;11 Suppl 4: 17-32. Comment in: Clin Microbiol Infect. 2005;11(10):856-7.
2. Parkins MD, Gregson DB, Pitout JD, Ross T, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. Infection. 2010; 38:(1)25-32.
3. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Relchley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(4):1306-11.
4. Van Delven C. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: how should we treat them? Int J Antimicrob Agents. 2007;30 Suppl 1: S71-5.
5. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis. 2005;41(6):848-54. Comment in: Clin Infect Dis. 2006;42(4):577-8; author reply 578.
6. Gales AC, Azevedo, HD, Cereda RE, Girardello R, Xavier DE; INVITA-A-DORI Brazilian Study. Antimicrobial activity of doripenem against Gram-negative pathogens: results from INVITA-A-DORI Brazilian Study. Braz J Infect Dis. 2011; 15(6): 513-20.
7. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med. 1985;145(9):1621-9.
8. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer. Retrospective analysis of 245 episodes. Arch Intern Med. 2000;160(4):501-9.
9. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome.

- Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(2):760-6. Comment in: Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(9):3980-1.
10. Kuikka A, Valtonen VV. Factors associated with improved outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a Finnish university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17(10):701-8.
 11. Scheetz MH, Hoffman M, Bolon MK, Schulert G, Estrellado W, Baraboutis IG, et al. Morbidity associated with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;64(3):311-9.
 12. Peña C, Suarez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Pomar V, Aguilar M, Granados A, Calbo E, Rodriguez-Baño J, Rodriguez F, Tubau F, Martinez-Martinez L, Oliver A; Spanish Network for Research in Infectious Diseases REIPI. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(3):1265-72.
 13. Lodise TP Jr, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(10):3510-5.
 14. Osih RB, McGregor JC, Rich SE, Moore AC, Furuno JP, Perencevich EN, et al. Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(3):839-44.
 15. Paviani ER, Stadnik CB, Heinek I. Estudo da epidemiologia e perfil de sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa*. Infarma. 2004;15:66-70.
 16. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis. 2006;43 Suppl 2:S49-56.
 17. Tam VH, Chang KT, Abdelraouf K, Brioso CG, Ameka M, McCaskey LA, et al. Prevalence, resistance mechanisms, and susceptibility of multidrug-resistant bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1160-4.
 18. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes HM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control. 1988;16(3):128-40.
 19. Clinical and Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing Twenty-Second informational supplement [Internet]. Wayne, PA; Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012. [cited 2015 Jun 21]. Available from: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/M100S22E.pdf>
 20. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011; 15;52(4):e56-93.
 21. Bowers DR, Yi-Xin L, Lye DC, Kwa AL, Hsu LY, Tam VH. Outcomes of appropriate empiric combination versus monotherapy for *pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1270-4.
 22. Tuon FF, Lucas W, Gortz LW, Rocha JL. Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy. Braz J Infect Dis. 2012;16(4):351-6.
 23. Joo EJ, Kang CI, Ha YE, Kang SJ, Park SY, Chung DR, et al. Risk factors for mortality in patients with *pseudomonas aeruginosa* bacteremia: clinical impact of antimicrobial resistance on outcome. Microb Drug Resist. 2011;17(2):305-12.
 24. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med. 1989;87(5):540 -6. Comment in: Am J Med. 1991;90(1):134; Am J Med. 1991;90(1):135.
 25. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus B-lactam-aminoglycoside combination treatment for Gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41(5):1127-33. Erratum: Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(11):2595.
 26. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, Falagas ME. β -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2013;41(4):301-10.
 27. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41(2):580-637.
 28. Hu Y, Li L, Li W, Xu H, He P, Yan X, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. Int J Antimicrob Agents. 2013;42(6):492-6.

Perfil de pacientes portadores de Doença de Chagas em Rio Branco, Acre, Brasil

Profile of patients chagas disease carriers in Rio Branco, Acre, Brazil

Régia Beltrão Teixeira¹, Sandra Márcia Carvalho de Oliveira²

Recebido da Universidade Federal do Acre.

RESUMO

JUSTIFICATIVA: Segundo Organização Mundial da Saúde, a doença de Chagas está entre as 17 doenças tropicais negligenciadas, atingindo cerca de 2 milhões de indivíduos somente no Brasil. O número de casos da forma aguda da doença de Chagas foi drasticamente reduzido em zonas endêmicas. No entanto, continua sendo a doença parasitária mais importante no Hemisfério Ocidental. **OBJETIVOS:** Avaliar o perfil de pacientes portadores de doença de Chagas acompanhados no Serviço de Atendimento Especializado (SAE) do Hospital das Clínicas de Rio Branco, Acre, de 2004 a 2011. **MÉTODOS:** Foram avaliados prontuários de pacientes portadores da Doença de Chagas acompanhados no SAE, no período de 2004 a 2011, quanto à faixa etária, ao gênero, à presença de comorbidades e ao município de procedência. **RESULTADOS:** Os casos foram estratificados conforme o gênero, sendo que 27,90% dos pacientes eram do sexo feminino e 72,09% do sexo masculino. Verificou-se que 62,79% dos casos correspondiam à pacientes com idade igual ou superior a 40 anos. Quanto à procedência, 72,09% dos casos eram de Rio Branco. Identificou-se um significativo número de casos de comorbidades, as quais atingiram 25,58% dos pacientes, sendo a prevalência de Hepatite C a comorbidade mais encontrada, com 11,62%. **CONCLUSÃO:** A Doença de Chagas apresenta relevância como diagnóstico diferencial no contexto do estado do Acre, uma vez que foram identificados casos da doença. Há uma elevada concomitância entre a doença de

Chagas e outras doenças crônicas, o que exige especial atenção dos serviços de saúde que assistem esses pacientes.

Descritores: Doença de Chagas; Registros médicos; Comorbidade; Brasil

ABSTRACT

BACKGROUND: According to World Health Organization, Chagas disease is among the 17 neglected tropical diseases, affecting about 2 million people in Brazil alone. The number of cases of acute Chagas' disease was dramatically reduced in endemic areas. However, it remains the most important parasitic disease in the Western Hemisphere. **OBJECTIVES:** To evaluate the profile of patients with Chagas disease followed at Specialized Care Service (SAE), Clinical Hospital of Rio Branco, Acre, from 2004 to 2011. **METHODS:** We evaluated the medical records of patients with Chagas disease followed at SAE, from 2004 to 2011, as to age, gender, comorbidities and the municipality of origin. **RESULTS:** The cases were stratified according to gender, with 27.90% of patients were female and 72.09% male. It was found that 62.79% of the cases corresponded to patients aged over 40 years. On the merits, 72.09% of the cases were from Rio Branco. It identified a significant number of cases of comorbidities, which reached 25.58% of patients, the prevalence of hepatitis C comorbidity most frequent, with 11.62%. **CONCLUSION:** Chagas disease has relevance as a differential diagnosis in Acre context, since cases of the disease have been identified. There is a high concordance between Chagas disease and other chronic diseases, which requires special attention from health services that assist these patients.

Keywords: Chagas disease; Medical records; Comorbidity; Brazil

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas ou tripanossomose americana foi descoberta em 1909, pelo pesquisador brasileiro Carlos Ribeiro Justiano das Chagas (1878-1934), no município de Lassance, interior do Estado de Minas Gerais. O mesmo pesquisador descobriu que o intestino de triatomíneos abrigava o protozoário causador da doença. Como os triatomíneos possuíam hábitos hematófagos, ao picarem a pele humana, criavam uma porta de entrada para o *Trypanosoma cruzi*, o qual era eliminado com as fezes depositadas, podendo penetrar na corrente sanguínea do indivíduo⁽¹⁻³⁾.

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

Data de submissão: 19/10/2015 – Data de aceite: 22/10/2015
Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

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

Fontes de fomento: Universidade Federal do Acre, AC, Brasil.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Doença de Chagas está entre as dezessete doenças tropicais negligenciadas, atingindo cerca de 2 milhões de indivíduos somente no Brasil⁽⁴⁾.

Trata-se de uma doença que não está mais confinada à América do Sul devido à imigração internacional. Na verdade, a Doença de Chagas tem sido persistentemente identificada em países não endêmicos como Estados Unidos, Espanha, Canadá e Austrália⁽⁵⁾. Como resultado, o ônus econômico global da doença é impressionante, atingindo a cifra de US 8 bilhões por ano⁽⁶⁾.

A América Latina fez progressos substanciais para o controle da Doença de Chagas⁽⁷⁾. A prevalência global estimada de infecção pelo *T. cruzi* caiu de 18 milhões em 1991, quando a primeira iniciativa controle regional começou, para 5,7 milhões em 2010⁽⁷⁻⁹⁾.

As formas habituais de transmissão da Doença de Chagas para o homem são: a vetorial, a transfusional, a transplacentária (congenita) e, mais recentemente, a transmissão pela via oral, pela ingestão de alimentos contaminados pelo *T. cruzi*. Mecanismos de transmissão menos comuns envolvem acidentes de laboratório, manejo de animais infectados, transplante de órgãos sólidos e leite materno⁽¹⁰⁾.

A transmissão transfusional da Doença de Chagas é a segunda via mais importante de propagação da doença nos centros urbanos, sendo considerada a principal forma de transmissão em países não endêmicos e em países latino-americanos que estejam em processo de erradicação do vetor⁽¹⁰⁾.

A infecção chagásica teve grande expansão entre os doadores de sangue latino-americanos a partir dos anos 50. Na década de 70 estimava-se uma incidência de 100.000 casos novos de Doença de Chagas ao ano no Brasil, sendo que 20.000 correspondiam à transmissão transfusional⁽¹¹⁾.

O Brasil, que nos anos 80 apresentava prevalência média de 7,03% em candidatos à doação de sangue, teve esse coeficiente diminuído para 3,18%, na década de 90, e atualmente para 0,6%, na hemorrede pública, e de 0,7%, na rede privada. Esses índices refletem a efetividade dos programas de combate ao vetor e maior controle do sangue e hemoderivados, através de uma rigorosa triagem clínica e da doação voluntária de sangue. Também a atuação mais efetiva da vigilância sanitária sobre os serviços de hemoterapia públicos e privados tem contribuído para o aumento da segurança transfusional e, conseqüentemente, para eliminação da transmissão sanguínea dessa doença⁽¹¹⁾.

Com redução significativa do vetor e da transmissão por via sanguínea, o número de casos de forma aguda da Doença de Chagas foi drasticamente reduzido em zonas mais endêmicas⁽¹²⁾. Entretanto, em áreas com grande infestação silvestre, como a Bacia Amazônica, onde a eliminação dos vetores é impossível, novos métodos precisam ser implantadas para prevenir os vetores e a transmissão oral⁽¹³⁾.

A Doença de Chagas continua sendo a doença parasitária mais importante no Hemisfério Ocidental, com uma carga de doença estimada, medida pelos anos de vida ajustados por incapacidade, que é 7,5, um valor tão elevado quanto o da malária⁽¹⁴⁾.

Clinicamente a Doença de Chagas apresenta duas fases bastante distintas: fase aguda e fase crônica. A principal caracte-

rística da fase aguda é parasitemia microscopicamente detectável. Os sintomas são geralmente inespecíficos e incluem febre, mal-estar, hepatoesplenomegalia, linfocitose atípica e, em raros casos, um nódulo cutâneo (chagoma) ou prolongado edema palpebral indolor (sinal de Romana). A grande maioria das infecções agudas não é detectada⁽¹⁵⁾.

Após o término da fase aguda inicia-se a fase crônica. Esta fase é subdividida em crônica assintomática (forma indeterminada ou latente) e crônica sintomática. A forma indeterminada ou latente caracteriza-se por achados clínicos e laboratoriais como: inexistência de manifestações clínicas significantes; eletrocardiograma sem significativas alterações ou coração, esôfago e cólon radiologicamente normal e sorologia reagente, normalmente, diagnosticado em bancos de sangue. Aliás, a forma indeterminada ou latente é a mais frequente forma clínica da tripanossomíase identificada na população das áreas endêmicas e entre doadores de sangue. Trinta por cento dos pacientes chagásicos que apresentam a forma indeterminada irão manifestar alguma das formas crônicas da tripanossomíase após um período de 10 a 20 anos^(16,17).

Certa parcela dos chagásicos evolui para a fase crônica sintomática após permanecerem assintomáticos por vários anos. Estima-se que 20 a 30% das pessoas infectadas têm a progressão ao longo de anos ou décadas a cardiomiopatia de Chagas crônica. Além disso, esses pacientes podem evoluir com megacólon e megacólon, o que ocorre em 10% dos casos⁽¹⁸⁾.

A gravidade dos casos está relacionada à cepa infectante, à via de transmissão e à existência de outras patologias concomitantes⁽¹⁹⁾.

Por ser uma doença parasitária negligenciada, de grande impacto na morbidade da população e por gerar grande ônus social e econômico, o presente estudo tem por objetivo avaliar o perfil de pacientes portadores de Doença de Chagas que realizaram acompanhamento ambulatorial no Serviço de Atendimento Especializado (SAE) do Hospital das Clínicas (HC) de Rio Branco – Acre de 2004 a 2011.

MÉTODOS

O estudo foi realizado no Serviço de Assistência Especializada (SAE) do Hospital das Clínicas de Rio Branco – Acre, local onde é feito o acompanhamento ambulatorial de pacientes com doenças infecto-parasitárias, tal como Doença de Chagas.

A população alvo foi os pacientes com diagnóstico sorológico de Doença de Chagas que foram atendidos no serviço supracitado entre os anos de 2004 a 2011.

Foram excluídos do estudo todos os casos em que o paciente não tinha diagnóstico sorológico para Doença de Chagas ou àqueles cujos prontuários constavam dados incompletos ou inconsistentes.

O acesso às informações contidas nos prontuários foi possível mediante autorização do responsável pelo SAE. Após esta etapa, iniciou-se o trabalho de campo, através da pesquisa no banco de dados da instituição. Nos registros constavam informações referentes à idade, ao sexo, ao município de procedência, à presença ou ausência de complicações ocasionada pela

Doença de Chagas, bem como à qual tipo de complicação o paciente possuía.

As informações obtidas dos prontuários foram armazenadas em um banco de dados e analisadas utilizando-se o programa *Microsoft Excel for Windows*, versão 2007.

Trata-se, portanto, de um estudo do tipo transversal, retrospectivo, quantitativo e de base institucional.

Em nenhum momento os pesquisadores tiveram contato direto com os pacientes portadores da Doença de Chagas. Os nomes dos mesmos foram mantidos em sigilo. Além disso, este trabalho não acarretou dano, de qualquer natureza, à população estudada.

Foram observadas e obedecidas as diretrizes e normas preconizadas pela resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos, e o estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFAC, com protocolo número 23107.009169/2010-12.

RESULTADOS

Durante a coleta de dados foi possível identificar um total de quarenta e três pacientes com diagnóstico de Doença de Chagas, cujas informações estavam disponibilizadas no banco de dados do SAE, provenientes de consultas ambulatoriais que foram realizadas no período entre 2004 e 2011.

Os casos identificados foram estratificados conforme o gênero, sendo que 27,90% (12) dos pacientes eram do sexo feminino e 72,09% (31) do sexo masculino.

Quanto à faixa etária, foi possível verificar que 62,79% (27) dos casos encontrados correspondiam a pacientes com idade igual ou superior a 40 anos. Destes, 51,85% (14) correspondiam a indivíduos entre 40-59 anos, 25,92% (7) à faixa etária entre 50-59 anos e 22,22% (6) a pacientes com 60 anos ou mais (Tabela 1).

Quanto à procedência, verificou-se que o maior número de casos foi proveniente da capital Rio Branco, com 72,09% (31). Além disso, constatou-se que 2,32% (1) dos casos eram provenientes do município de Bujari, 6,97% (3) de Cruzeiro do Sul, 4,65% (2) de Plácido de Castro, 9,30% (4) de Porto Acre e 2,32% (1) de Senador Guiomard. Verificou-se também que

Tabela 1. Distribuição de casos de Doença de Chagas conforme o sexo e faixa etária em pacientes acompanhados pelo SAE no período de 2004 a 2011

Faixa etária	Distribuição de casos de doença de chagas	
	Sexo feminino n (%)	Sexo masculino n (%)
21-29	2 (4,65%)	4 (9,30%)
30-39	4 (9,30%)	6 (13,95%)
40-49	3 (6,97%)	11 (25,58%)
50-59	1 (2,32%)	6 (13,95%)
≥60	2 (4,65%)	4 (9,30%)
Total	12 (27,90%)	31 (72,09%)

2,32% (1) dos casos eram provenientes do estado de Rondônia, especificamente do distrito de Extrema (Figura 1).

Foi, ainda, identificado um significativo número de casos de comorbidades, as quais atingiram 25,58% (11) dos pacientes estudados. A presença concomitante de Hepatite B e C, bem como a presença isolada de Leishmaniose tegumentar americana foram encontradas em 4,56% dos pacientes. Hanseníase e Hepatite B foram observadas isoladamente em 2,32% dos casos. A prevalência isolada de Hepatite C, entretanto, foi a comorbidade mais encontrada, com uma prevalência de 11,62% (Figura 2).

Verificou-se a ocorrência de apenas dois casos de insuficiência cardíaca, o que corresponde a uma prevalência de 4,65% desta complicação na população estudada.

Não foram encontrados registros de óbitos entre os pacientes desse estudo.

DISCUSSÃO

A identificação de uma maior predominância de casos em pacientes do sexo masculino (72,09%) se deve, provavelmente, à característica já descrita em estudo prévio, de maior exposição e contato com o meio ambiente por parte deste gênero, especialmente devido à atividade ocupacional que lhe exigem adentrar e estabelecer moradia em regiões que são habitat natural dos vetores da Doença de Chagas⁽²⁰⁾. No entanto, tal resultado diverge do estudo realizado por Pereira-Borges et al, que verificou prevalência de 53,6% para o sexo feminino e 46,34% para o sexo masculino, indicando que o acontecimento da Doença de Chagas seria estatisticamente semelhante quanto aos gêneros masculino e feminino⁽²¹⁾.

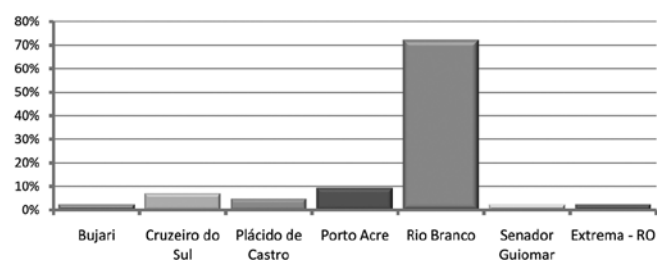


Figura 1. Número de casos de doenças de Chagas de acordo com o município de procedência dos pacientes acompanhados no SAE no período de 2004 a 2011.

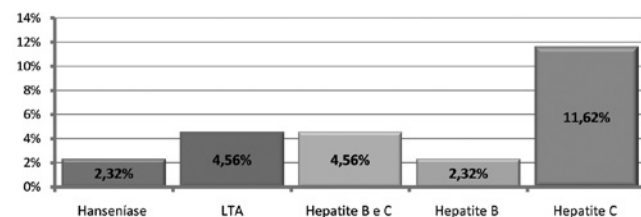


Figura 2. Comorbidades encontradas em pacientes portadores de Doença de Chagas acompanhados no SAE no período de 2004 a 2011.

A maior prevalência de casos proveniente de Rio Branco é, certamente, devido à maior densidade populacional encontrada na capital de um estado, bem como a maior facilidade de acesso a serviços de saúde da população que aí habita, permitindo, assim, um maior número de casos diagnosticados⁽³⁾.

Dentre os casos diagnosticados de Doença de Chagas, foi observada a presença de comorbidades como hepatites B e C, Leishmaniose tegumentar americana e hanseníase em 23,25% dos pacientes. Esta significativa prevalência ocorre, provavelmente, devido à endemia de tais patologias na região norte do país, principalmente, quanto aos casos de hepatites, que sozinhas atingiram uma prevalência de 18,45% neste estudo^(3,22).

Observou-se, portanto, que houve uma maior prevalência de comorbidades, superando a prevalência de complicações causadas pela própria Doença de Chagas, as quais atingiram 4,65% e se manifestaram apenas na forma cardíaca.

O encontro da forma cardíaca em pacientes desse estudo concorda com outras literaturas, as quais descrevem tal manifestação como a mais frequente da forma crônica da Doença de Chagas^(3,23).

CONCLUSÃO

O perfil geral da população estudada é de pacientes do sexo masculino, como faixa etária, em média, superior a 40 anos, que residem em Rio Branco.

Há elevada concomitância entre a Doença de Chagas e outras doenças crônicas, especialmente Hepatite, o que exige especial atenção dos serviços de saúde que assistem esses pacientes.

Assim, a Doença de Chagas apresenta relevância como diagnóstico diferencial no contexto do estado do Acre, uma vez que foram identificados casos da doença. Cabe às equipes de saúde trabalhar em medidas de vigilância epidemiológica a fim de impedir o avanço da referida doença que se faz presente na amazônia.

REFERÊNCIAS

1. Chagas JR. Nova tripanosomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen. n. esp., agente da nova entidade mórbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159-218.
2. Pinto AYN, Valente SA, Valente VC, Ferreira-Junior AG, Coura JR. Fase aguda da Doença de Chagas na Amazônia brasileira. Estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(6):602-14.
3. Barros MN, Júnior WO. Doença de Chagas. In: Mello HR, Brito CA, Miranda Filho DB. Condutas em Doença Infecciosas. São Paulo: MEDSI; 2004. p. 594-605.
4. World Health Organization. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010. [cited 2015 Jan 21]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44440/1/9789241564090_eng.pdf
5. Chagas disease (American trypanosomiasis): fact sheet (revised in August 2012). Wkly Epidemiol Rec. 2012; 87(51/52):519-22.
6. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. Lancet Infect Dis. 2013;13(4):342.
7. Rassi A Jr, Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). Infect Dis Clin North Am. 2012;26(2):275-91.
8. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto J. A. Chagas disease. Lancet. 2010;375(9723):1388 - 402.
9. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90(6):33-43.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. (Caderno 10). [citado 2015 Set 27]. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf
11. Dias JC, Schofield CJ. Controle da transmissão transfusional da Doença de Chagas na Iniciativa do Cone Sul. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 1998 [citado 2012 Maio 20];31(4):373-83. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v31n4/0572.pdf>
12. Silveira AC. Os novos desafios e perspectivas futuras do controle. Rev Soc Bras Med Trop. 2011; 44(1):122-4.
13. Dias JC. Elimination of Chagas disease transmission: perspectives. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 104: Suppl 1: 41-5.
14. World Health Organization. Global burden of disease estimates for 2000–2012. Geneva: WHO; 2014. [Cited 2015 Set 27]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/inde x2.html
15. Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and congenital Chagas disease. Adv Parasitol 2011;75:19-47.
16. Barbosa LG. Doença de Chagas. Rev Logos. 2009;1:20-36.
17. Meyer, IF, Kaneshima EM, Souza-Kaneshima AM. Alterações no sistema digestivo desencadeadas pelo quadro infeccioso do *trypanosoma cruzi*. Iniciação Científica Cesumar [Internet]. 2006 [citado 2015 Set 27];8(1):11-23. Disponível em: <http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/icesumar/article/view/119>
18. Silva MM. Análise do desempenho de testes imunodiagnósticos para Doença de Chagas e sua correlação com dados epidemiológicos para definição do perfil sorológico de doadores de sangue [tese]. Uberaba-MG: Universidade Federal do Triângulo Mineiro; 2011.
19. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas cardiomyopathy. Circulation. 1994; 90(6):3098-102. Comment in: Circulation. 1996;93(2):394.
20. Lana M, Tafuri WL. *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas. In: Neves DP. Parasitologia Humana. 11ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 85-108.
21. Borges-Pereira J, Castro JÁ, Campos JH, Nogueira JS, Zauza PL, Marques P, et al. Estudo da infecção e morbidade da Doença de Chagas no município de João Costa: Parque Nacional Serra da Capivara, Piauí, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35(4): 315-22.
22. Acre. Portal do Governo do Acre. O Estado. [citado 2015 Set 27]. Disponível em: <http://www.ac.gov.br/wps/portal/acre/Acre/estado-acre>
23. Rassi Júnior A, Rassi SG, Rassi A. Morte súbita na Doença de Chagas. Arq Bras Cardiol. 2001;76(1):75-96.

An atypical spondylodiscitis: case report

Uma espondilodiscite atípica: relato de caso

Lilian Sousa¹, Diana Moura¹, Vera Frazão Vieira¹, Susana Travassos Cunha¹, João Santos¹

Recebido do Centro Hospitalar de Leiria, Portugal.

ABSTRACT

Spondylodiscitis is a rare pathology, however its incidence has been rising in recent years. Its signs and symptoms are nonspecific therefore the diagnosis may be delayed from 2 to 6 months. The main symptom is back or neck pain but some patients may experience no pain. The authors report the case of an 82 year old man with a presentation of initial cough, followed by monoarthritis, then polyarthritis and finally paraparesis, accompanied by fever and elevation of infection markers. The insidious evolution delayed the diagnosis of spondylodiscitis as well as its treatment. The identified pathogen was *Streptococcus pneumoniae*, a very rare cause of spondylodiscitis. After 6 weeks of antibiotics the patient was discharged. Spondylodiscitis diagnosis requires a high level of suspicion due to its wide range of clinical presentations and must be ruled out when we are faced with a fever of unknown origin or an inappropriate response to treatment.

Keywords: Discitis; *Streptococcus pneumoniae*; Arthritis, infectious; Case reports

RESUMO

A espondilodiscite é uma patologia rara, porém sua incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos. Os seus sinais e sintomas não são específicos e, como tal, o diagnóstico pode ser atrasado de 2 a 6 meses. O principal sintoma é a dor nas costas ou no pescoço, mas alguns doentes podem não apresentar dor. Os autores relatam o caso de um homem de 82 anos, com uma apresentação inicial de tosse, seguida de monoartrite, depois poliartrite, e finalmente paraparesia, acompanhado de elevação dos parâmetros de infecção. A evolução insidiosa atrasou o diagnóstico de espondilodiscite, assim como o seu tratamento. O patógeno identificado foi *Streptococcus pneumoniae*, uma causa bastante rara de espondilodiscite. Após 6 semanas de anti-

bioterapia o doente teve alta. A espondilodiscite é um diagnóstico que requer um alto nível de suspeição dada a ampla variedade de apresentações clínicas e deve ser excluída quando estamos perante um caso de febre de origem indeterminada ou uma resposta inadequada ao tratamento.

Descritores: Discite; *Streptococcus pneumoniae*; Artrite infecciosa; Relatos de caso

INTRODUCTION

Spondylodiscitis is a rare pathology though its incidence has been rising in recent years due to the enlarged susceptible population as well as improved diagnostic tools acuity and accessibility.⁽¹⁻³⁾

Predisposing factors include age, diabetes, obesity, cardiovascular disease HIV, drug abuse, malnutrition, malignancy, chronic liver disease, chronic renal failure and septicemia.⁽⁴⁾

Spondylodiscitis is more frequent in males and appears to have two incidence peaks: age under 20 years old and between 50 and 70 years old.^(1,2,5)

The infection may occur by direct external inoculation, local extension from contiguous tissues or hematogenous spread.⁽⁶⁾ Pyogenic hematogenous spondylodiscitis affects more frequently the lumbar spine (58%), followed by thoracic (30%) and cervical (11%) vertebrae.^(1,7)

The signs and symptoms of spondylodiscitis are nonspecific and therefore the diagnosis can be delayed from 2 to 6 months since the beginning of first symptoms, which affects negatively the outcome.^(1-3,8) The main symptom is back or neck pain but up to 15 % of patients can be pain free. Fever is less common (48%).^(1,2)

The diagnosis is set based on clinical, laboratorial and radiological findings and blood or tissue cultures can identify the causative agent and enable targeted antibiotic therapy.^(2,3)

Specific IV antibiotics should be started after the recognition of the pathogen and identification of its resistances, with the exception of extremely ill patients in whom the treatment is urgent or if cultures are negative.⁽²⁻⁴⁾ Immobilization is important to preserve the spine structure and stability.^(3,4,7) Surgery can be indicated when there are progressive neurological deficits, spinal instability, non-controllable pain or conservative treatment failure.⁽³⁾

CASE REPORT

An 82 year old man with a history of hypertension, heart failure and atrial fibrillation, presented to the emergency

1. Serviço de Medicina II. Centro Hospitalar de Leiria. Leiria, Portugal.

Received on: 20/10/2014 – Accepted on: 09/12/2014

Conflict of interest: none.

Corresponding address:

Lilian Sousa

Rua das Olhalvas, 2410-197

Leiria, Portugal

E-mail: licibele@gmail.com – Phone: (+351) 244 817 000

department referring pain in the right ankle. He was diagnosed with arthritis and discharged with a prescription of a non-steroid anti-inflammatory drug. A week later he did not present any improvement and the intense pain had affected knees, ankles, wrists and both hand joints. He also started a fever.

When questioned, the patient referred productive cough 2 days before the symptoms of arthritis.

On examination the patient had a temperature of 37,8°C, arthritis signs on both knees, wrists and ankles and a heart murmur. He had no spinal tenderness or limited spine movements. The neurological examination was normal excepted for a mild paraparesis that could be considered normal in the age group and attributed to the joint pain which exacerbated with movements.

Laboratory testing showed white cell count of $10.2 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($4.0-10.0 \times 10^3/\mu\text{l}$, haemoglobin 12,9g/dl ($13,0-17,7\text{g/dl}$), platelet count $116 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($150-500 \times 10^3/\mu\text{l}$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) 94mm/h ($<10\text{mm/h}$), C reactive protein (CRP) 295,7mg/l ($<5,0\text{mg/l}$), urea 33,2mmol/l ($2,8-7,2\text{mmol/l}$), creatinine 1,62mg/dl ($0,67-1,18\text{ mg/dl}$)

The chest x ray was normal and there was no evidence of endocarditis on both trans-thoracic and trans-esophageal cardiac ultrasound. Blood cultures revealed *Streptococcus pneumoniae*.

This case was interpreted as a reactive arthritis following tracheobronchitis and the patient was medicated with ceftriaxone 1g twice daily according to the causal agent sensitivities.

After the initial clinical and analytical improvement the patient status got worse with frequent febrile peaks, persistent and increasing pain on the affected joints and new elevation of CRP.

The paraparesis got worse given that the patient became unable to walk, so that it could no longer be associated with joint pain, and a dorsolumbar computed tomography (CT) was requested.

Not being diagnostic the CT supported the spondylodiscitis suspicion, and the diagnosis was confirmed through magnetic resonance imaging (MRI) (Figure 1). New blood cultures were negative as well as urine culture, viral markers, brucella serology and Kock bacillus.

Antibiotic treatment was adjusted to ceftriaxone in meningeal doses and meropenem, the affected column was immobilized and physiotherapy was initiated.

After 6 weeks of IV antibiotics the patient presented a favorable evolution with decreased CRP (11,9mg/l) and ESR (62mm/h), and the control MRI showed signs of improvement (Figure 2).

The patient was discharged to a continuing care unit where he continued receiving physiotherapy and after 4 months he was able to take short walks by himself.

DISCUSSION

Spondylodiscitis is a menacing disease which can lead to severe neurological deficits and even death. An early diagnosis and start of treatment are the key to improve outcomes, however due to its nonspecific signs and symptoms it very often goes unnoticed and its identification is delayed.

In this case it was especially difficult to identify the disease as the most frequent symptom – back pain – was absent. On the other hand the neurological deficit present – paraparesis - that could have pointed in the right direction was initially so mild that could be attributed to arthritis and age. The late diagnosis, which only occurred after the worsening of neurological deficits, could have determined a poor outcome.

Therefore it is accurate to state that that in most cases the diagnosis of spondylodiscitis requires a high level of suspicion and must be ruled out every time there is a fever of unknown

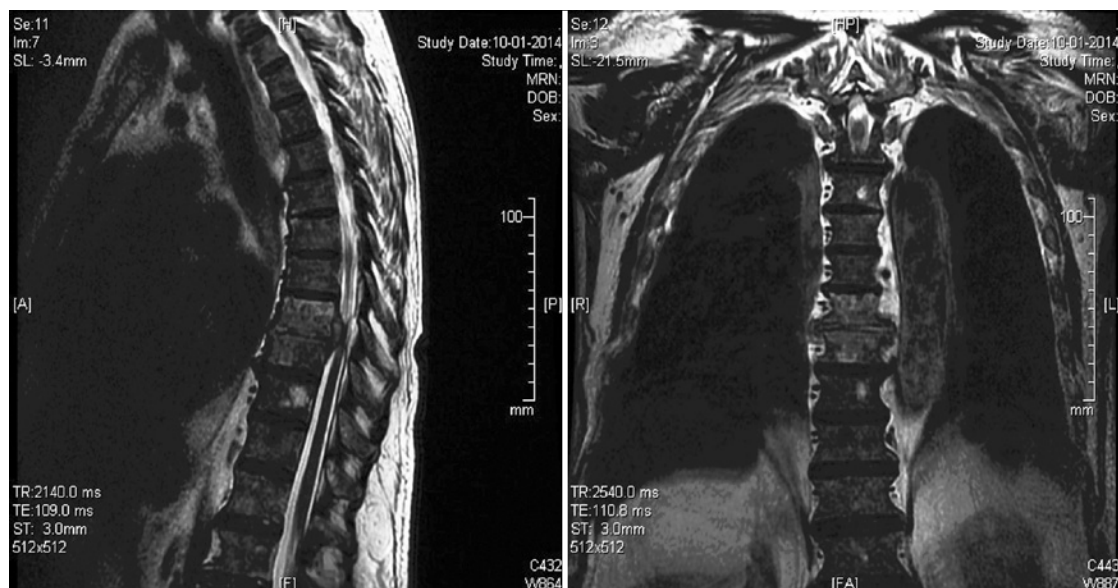


Figure 1. MRI presenting structural changes in the subchondral adjacent regions of D8-D9, with osteolytic and peri-vertebral inflammatory component, causing obliteration of the adjacent spinal subarachnoid space and molding the ventral medulla.



Figure 2. Control MRI with positive evolution, with a less expressive inflammatory process. Reduced dimensions of the anterior epidural component, still contacting the with the medulla, however with no clear compression.

origin with raised inflammatory markers or an inadequate response to antibiotic treatment.⁽⁸⁾

There are no standardized guidelines for antibiotic treatment and its duration^(3,5) however most authors hold to the idea that antibiotics should be started after agent identification, except in critically ill patients.⁽⁴⁾

After identifying the spondylodiscitis the antibiotic therapy was enhanced accordingly to the initial blood cultures and ceftriaxone was adjusted to meningeal dose. Simultaneously an association with meropenem was taken as precaution as the late diagnosis and previous antibiotic therapy with sub optimal doses could have driven to a superinfection, a nosocomial infection and false negative cultures.

In view of the initial positive blood cultures it was decided not to perform a CT guided biopsy since this technique disadvantage is the usually low quality of tissue and it is successful in only about half of patients, so it should be carried out only in the cases that blood cultures are negative.^(2,4,9)

Besides antibiotics there are 3 other treatment foundation: to immobilize the affected column and preserve the spine stability it is recommended; appropriate pain therapy and physiotherapy; and surgery if debridement and decompression of the spinal canal is needed.^(3,4,7)

In the presented case, after neurosurgical evaluation, it was decided not to perform surgery and merely proceed to immobilization and motor rehabilitation.

Another unusual event was the identified pathogen. *Streptococcus pneumoniae* is a very rare cause of spondylodiscitis.^(2,6,10) The airway is the main gateway and as the patient referred initial cough, followed by monoarthritis, then polyarthritis and finally paraparesis this was the likely route of infection.

In conclusion spondylodiscitis is a rare disease that requires a high suspicion index and that is still a diagnostic challenge in spite of the enhanced investigation tools, due to its wide range of clinical presentations.

REFERENCES

1. Duarte RM, Vaccaro AR. Spinal infection: state of the art and management algorithm. *Eur Spine J.* 2013;22(12): 2787-99.
2. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 3:iii 11-24. Comment in: *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(5):1199-200; author reply 1200-2.
3. Zrghooni K, Röllinghoff M, Sobottke R, Eysel P. Treatment of spondylodiscitis. *Int Orthop.* 2012;36(2):405-11.
4. Sobottke R, Seifert H, Fätkenheuer G, Schmidt M, Goßmann A, Eysel P. Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(10):181-7.
5. Fransen BL, de Visser E, Lenting A, Rodenburg G, van Zwet AA, Gisolf EH. Recommendations for diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Neth J Med.* 2014;72(3):135-8.
6. Siddiq DM, Musher DM, Darouiche RO. Spinal and paraspinal pneumococcal infections-a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(4):517-27.
7. Faria R, Borges C, Carrondo H, Banza MJ. Espondilodiscite que etiologia?. *Acta Med Port.* 2011;24(6):1059-64.
8. Marshall A, Gaffney J, Marshall T, Williams H. Intervertebral discitis presenting as oligoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(6): 634-5.
9. Sans N, Faruch M, Lapègue F, Ponsot A, Chiavassa H, Railhac JJ. Infections of the spinal column – spondylodiscitis. *Diagn Interv Imaging.* 2012;93(6):520-9.
10. Rossi P, Granel B, Mouly P, Demoux AL, Le Mée F, Bernard F, et al. An atypical pneumococcal arthritis. *BMJ Case Rep.* 2010;1-4.

Aneurisma de aorta abdominal infrarenal. Relato de caso

Infrarenal aortic aneurysm. Case report

Lucas Alves Teixeira Oliveira¹, Leonardo Kado Takeda¹, Joaquim Domingos Soares¹, Júlio César de Oliveira², Renato Dalascio Lopes³

Recebido do Hospital de Ensino Faculdade Atenas (HEFA), Faculdade Atenas, Paracatu, MG.

RESUMO

Paciente masculino, 57 anos, hipertenso, etilista, ex-tabagista, com quadro anterior de acidente vascular encefálico por aneurisma em artéria cerebral média em 1998. No ano de 2013, com sintomas de cansaço e mialgias, pensava estar com dengue, não suportando ficar de pé devido às dores em membros inferiores. Concomitantemente, apresentou paralisia facial central e perda da força motora em membro inferior direito, sendo internado com diagnóstico de acidente vascular encefálico isquêmico. Constatou-se também isquemia subepicárdica lateral alta ao eletrocardiograma, apesar de o paciente se apresentar oligossintomático sob o ponto de vista cardiovascular, sendo submetido a diversas investigações angiográficas e angiotomográficas, possibilitando o diagnóstico do aneurisma de aorta abdominal infrarenal silencioso. As inespecificidades e o quadro clínico assintomático da doença são dificuldades comumente encontradas no diagnóstico, tornando-se fundamental a utilização de técnicas complementares de alta complexidade para definição do diagnóstico por imagem. São essenciais as atualizações e pesquisas sobre o presente tema, aumentando a acurácia e a precocidade do diagnóstico, e diminuindo, portanto, a morbimortalidade dos pacientes portadores de aneurisma de aorta abdominal.

Descritores: Aneurisma de aorta abdominal; Acidente vascular cerebral; Isquemia; Hipertensão; Relatos de casos

ABSTRACT

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is an irreversible aortic dilatation below renal arteries, usually, asymptomatic, showing high morbidity and mortality, becoming relevant this clinical report. Abdominal aortic aneurysm is particularly difficult to diagnose. This study aims to describe in detail the diagnostic process in several levels: syndromic functional, anatomical and etiological and commonly difficulties encountered. Male, 57 year-old, hypertensive, alcoholic and smoker with a previous history of stroke due to middle cerebral artery aneurysm in 1998. In the year 2013 with symptoms of fatigue and muscle pain, thought to have dengue, he wasn't supporting to stand up due to a pain in the lower limbs (LL). Simultaneously he suffered central facial paralysis and loss of motor strength in the right leg. Therefore he was hospitalized with a diagnosis of a new stroke. He showed also high lateral subepicardial ischemia on electrocardiogram, although he had a few atypical cardiovascular symptoms. The patient was submitted to diverse angiographic and angiotomographies investigations, allowing the precise diagnosis of a silent infrarenal Abdominal aortic aneurysm. The authors present a clinical case of infrarenal Abdominal aortic aneurysm, reporting different clinical procedures. The report also discusses the endovascular therapeutic approach and the clinical screening and diagnostic methods. The unspecific and asymptomatic clinical picture of this disease were commonly found difficulties in diagnosis, becoming essential the use of complementary techniques of high definition for diagnostic imaging. Updates are required and research on this topic increasing the accuracy for an early diagnosis and treatment, reducing therefore the morbidity and mortality of these patients.

Keywords: Aortic aneurysm, abdominal; Stroke; Ischemia; Hypertension; Case reports

INTRODUÇÃO

O aneurisma de aorta abdominal (AAA) é uma dilatação irreversível superior a 1,5 vez (aumento de 50%) o calibre normal da aorta para idade e peso.⁽¹⁾ Sabe-se que a maioria dos casos de aneurismas é assintomática e diagnosticada ao acaso, em exames de rotina ou na investigação de outras doenças por meio de exames de imagem.⁽²⁾

Em regiões metropolitanas, como São Paulo (SP) e Salvador (BA), os casos de AAA assintomáticos ocorrem em 68,5% em mulheres e 31,5% em homens, aproximadamente na proporção de 2:1. Alguns fatores de predisposição são: hipertensão arterial

1. Faculdade Atenas, Paracatu, MG, Brasil.

2. Faculdade Atenas, Paracatu, MG, Brasil. Cirurgião Plástico pela Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência e Associação Médica Brasileira (SBPC/AMB).

3. Disciplina de Clínica Médica, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. Professor Adjunto do Departamento de Cardiologia da Duke University, Durhan, Estados Unidos.

Data de submissão: 10/08/2015 – Data de aceite: 17/08/2015

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Joaquim Domingos Soares

Faculdade de Medicina da Faculdade Atenas

Rua Euridamas Avelino de Barros, 60 – Lavrado

CEP: 38600-000 – Paracatu, MG, Brasil

Tel.: (38) 3672-3737

E-mail: joaquim.soares@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

sistêmica (HAS), acidente vascular encefálico (AVE), tabagismo, insuficiência coronariana, *diabetes mellitus*, obesidade, dislipidemia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), história familiar, dentre outros.^(2,3)

A ruptura do AAA aumenta a taxa de mortalidade e, por outro lado, a correção cirúrgica eletiva em serviços especializados tem reduzido a morbimortalidade do AAA⁽⁴⁾. O aumento da prevalência dessa doença vascular, nos últimos anos, deve-se ao aumento do número de casos detectados e ao incremento da acurácia das técnicas de diagnóstico por imagem, além da elevação da expectativa de vida e a maior *expertise* clínica dos profissionais de saúde⁽⁵⁾.

RELATO DO CASO

Paciente ET, masculino, 57 anos, normolíneo, altura de 1,81m, fâcias atípica, etilista social, tabagista de 10 cigarros/dia durante 22 anos, porém cessou o tabagismo há 1 ano. Hipertenso sem tratamento há 20 anos, com diagnóstico de diverticulose. Relata ter sofrido AVE por aneurisma em artéria cerebral média há 15 anos (1998), tendo sido realizada neurocirurgia com clipagem do mesmo. Não apresenta sequelas do primeiro AVE, mas, devido a esse aneurisma apresentou disartria transitória.

Com sensação de cansaço e dores nas pernas, não suportava ficar de pé, pensando se tratar de dengue. No dia 28 de abril de 2013, aos 57 anos, foi internado, no Serviço de Neurologia/Neurocirurgia do Hospital Nossa Senhora de, em Patos de Minas (MG). Apresentou paralisia facial e perda da força em membro inferior direito. Ao realizar eletrocardiograma (ECG), no dia 29 de abril de 2013, apresentava ritmo sinusal, frequência cardíaca de 59bpm e isquemia subepicárdica lateral alta (Figura 1).

Foi diagnosticado com AVE isquêmico por provável tromboembolismo em artéria carótida interna esquerda, havendo perda motora em hemicorpo à direita (hemiplegia à direita), disartria motora (de Broca), sem afasia de recepção (de Wernicke), com boa compreensão da linguagem. Em todo tempo negava sintomas abdominais.

No dia 2 de maio de 2013 teve alta, com sinais de hemiparesia, hipoestesia à direita, com leve ataxia, o que dificultava realizar atividades motoras com o lado direito do corpo. Prognosticado com quadro neurológico imprevisível, podendo deixar possíveis sequelas neurológicas, com necessidade de retorno e acompanhamento pela neurologia.

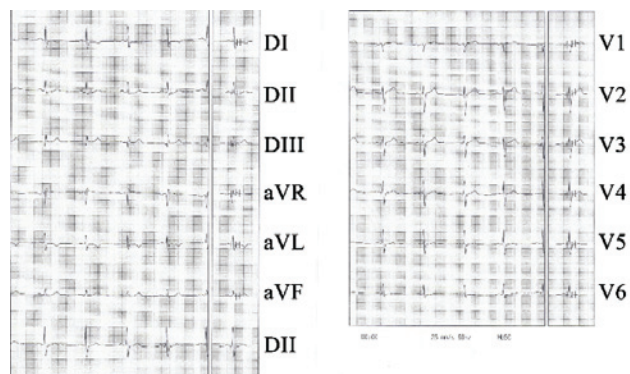


Figura 1. Eletrocardiograma evidenciando alteração da repolarização ventricular tipo isquêmico em D1 e aVL (parede lateral alta).

Em um novo ECG, realizado no dia 17 de junho de 2013, para reavaliação do quadro de isquemia subepicárdica lateral alta, o paciente apresentava frequência cardíaca de 77bpm e ECG normalizado.

No dia 20 de junho de 2013, foi realizada angiotomografia de aorta, constatando-se que, na porção proximal da aorta abdominal pós-renal, havia uma dilatação aórtica de 4,5cm de diâmetro e 4,5cm de extensão, tendo um colo pré-estenose medindo 3,9cm e uma dilatação pós-estenótica (Figura 2).

Devido à idade e ao elevado risco cirúrgico, optou-se pela técnica endovascular, sendo o AAA pós-renal abordado com prótese endovascular bifurcada tipo Enduran. A prótese foi colocada com sucesso inferiormente às artérias renais, abaixo do hilo renal, estendendo-se em nível vertebral entre L2 a L5, interrompendo a emergência da artéria mesentérica inferior (Figura 3).

No dia 8 de março de 2014, foi solicitada a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), constatando hipertensão arterial em tratamento, necessitando otimização da terapêutica anti-hipertensiva, com hipertensão arterial sistólica e diastólica mais intensas à noite, no período do sono, com cargas pressóricas elevadas, de 57% (normal <50%) na pressão sistólica e 61% (normal <50%) na diastólica.

No dia 31 de março paciente realizou angiotomografia com contraste, do tipo *multislice* de 64 canais, e reconstrução tridi-

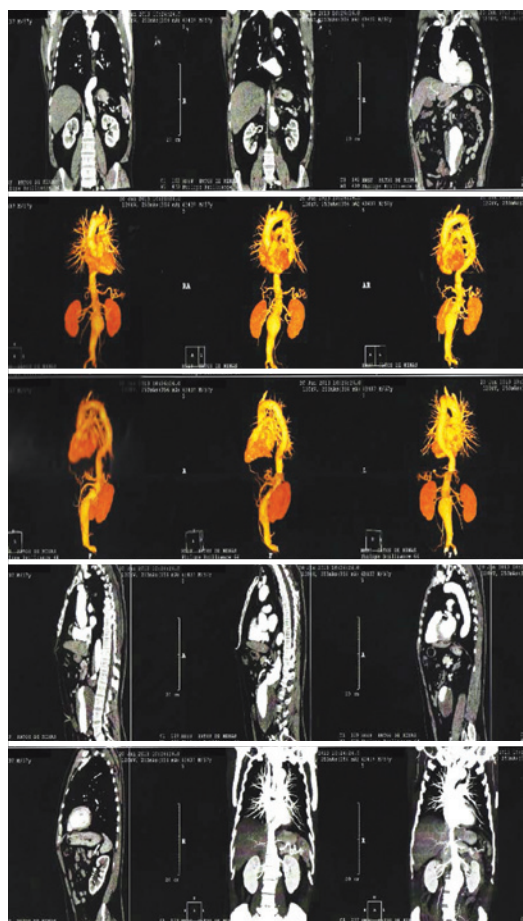


Figura 2. Angiotomografia com contraste revelando o aneurisma da aorta infrarenal.

mensional das imagens. Ficou relatado que o aneurisma possuía colo de 4,2cm e diâmetro máximo de 8cm. Neste exame, também foi observado que o paciente apresentava trombo ocluindo parcialmente a artéria ilíaca interna esquerda (Figura 4).

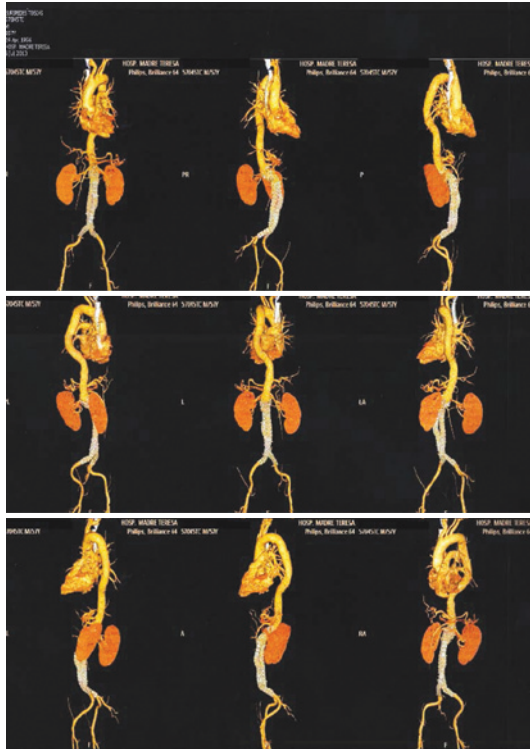


Figura 3. Angiotomografia com contraste após implante endovascular de prótese Enduran em "y".

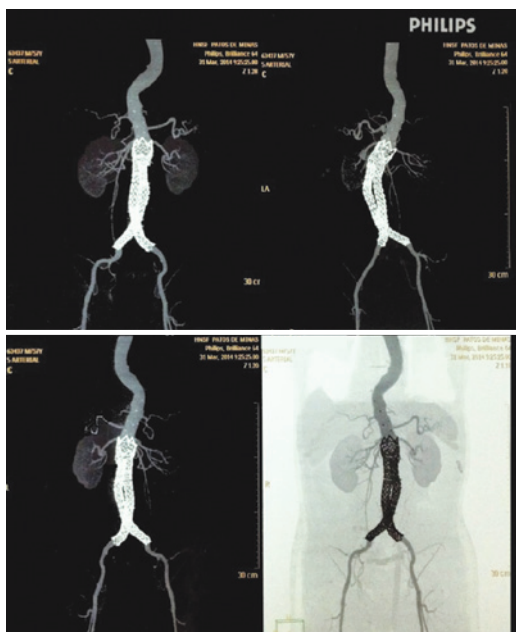


Figura 4. Angiotomografia da aorta abdominal e a imagem da endoprótese Enduran em "y" posicionada na aorta e ilíacas.

DISCUSSÃO

A expansão do diâmetro aórtico em aneurismas pode se apresentar de diversas maneiras. Quando esse aumento fica restrito a uma área da parede do vaso, tem-se um aneurisma saculiforme, que diverge dos fusiformes, que se caracterizam por uma dilatação em todo o segmento do vaso.⁽¹⁾ Diferentemente, os pseudoaneurismas não possuem paredes com estruturas próprias de um vaso, sendo, por muitas vezes, decorrente de uma solução de continuidade da parede da artéria por trauma direto, cujo lúmen mantém contato com hematoma pulsátil, gerado a partir de sua ruptura. Esse hematoma, ou coágulo, tende a se estruturar, associando-se ao processo de cicatrização dos tecidos adjacentes, constituindo a parede da bolsa aneurismática, ou melhor, do pseudoaneurisma.^(6,7) O crescimento do aneurisma abdominal está relacionado à idade avançada, ao tabagismo, à doença cardíaca grave, ao AVE, à HAS e à pressão de pulso elevada. Já os pequenos aneurismas com paredes calcificadas têm velocidade de crescimento menor.⁽³⁾ Vale ressaltar que o período de uso do tabaco tem maior relevância para o desenvolvimento AAA do que a quantidade de cigarros consumidos diariamente.⁽⁸⁾ Demonstrou-se, em diversos estudos, que a prevalência de AAA é sete vezes maior em tabagistas do que em não tabagistas.⁽⁹⁾

Diversos autores propõem que o surgimento do AAA e sua ruptura estão relacionados com a hipóxia da parede do vaso, sendo esta nutrida por perfusão direta ou por *vasa vasorum* (VV).^(0,11) Em sua estrutura morfológica, a aorta apresenta em sua porção abdominal infrarrenal menor quantidade de VV do que em sua região torácica.⁽¹²⁾ Comprometimentos na camada média das artérias e a alteração das vias proteolíticas aliadas a um metabolismo oxidativo patológico, além de processos inflamatórios de sua camada externa e de matriz de colágeno, participam da etiopatogenia da maioria dos aneurismas conhecidos.⁽¹³⁻¹⁵⁾ O processo inflamatório e a consecutiva atividade enzimática atua na degradação dos componentes elásticos e de algumas proteínas da matriz extracelular, destacando-se a destruição da elastina e do colágeno. Alguns autores indicam que o excesso de metaloproteinases na matriz extracelular é o principal fator que se correlaciona com as alterações histológicas encontradas na parede do vaso de um aneurisma. A falta de harmonia na atividade das metaloproteinases e de seus inibidores, os TIMPs), pode resultar na degradação do tecido conjuntivo do vaso. Assim, medicamentos como estatinas e doxiciclinas, os quais podem inibir a atividade dessas proteinases, são de potencial utilização terapêutica para mudar o curso dessa doença vascular.^(6,17)

Angiotomografia contrastada tridimensional por tomografia computadorizada multidetectores é o método de escolha para o diagnóstico dos aneurismas e para indicar o tratamento endovascular, possibilitando diagnóstico rápido, seguro, não invasivo e minimizando os artefatos de movimento, obtendo-se imagens axiais e representações tridimensionais com alta qualidade.⁽¹⁸⁾ Os benefícios e riscos do rastreamento angiotomográfico são justificados pela evolução assintomática da maioria dos pacientes, podendo ser a ruptura sua primeira manifestação.⁽³⁾

A abordagem cirúrgica endovascular utiliza o acesso por meio das artérias ilíacas e femorais. O dispositivo de endoprótese é inserido na aorta, geralmente por seu próprio mecanismo de liberação. Um dos problemas na falha da endoprótese é a presença de vazamento (*endoleak*), definido como um fluxo de

sangue persistente para fora do enxerto, e dentro da bolsa aneurismática.⁽²⁾ Existem basicamente cinco tipos de extravasamento sanguíneo: o primeiro, em que existe fluxo ao redor dos locais de fixação da endoprótese, tanto proximal quanto distal; o segundo, em que há fluxo de volta à bolsa aneurismática por vasos colaterais funcionantes; o terceiro, em que há ruptura ou função ineficaz da prótese; o quarto, em que a endoprótese possui porosidades; e o quinto, em que existe endotensão, sendo que o aneurisma aumenta de tamanho, mas essa elevação dimensional não pode ser detectada em exames de imagem.⁽¹⁹⁾ Outra problema comum em casos de tratamento de aneurismas é a presença de trombo laminar, que se forma de maneira circunferencial em volta da prótese endovascular.⁽²⁰⁾ Vale salientar que a oclusão da artéria mesentérica inferior pela endoprótese é um evento semelhante à ligadura dos vasos mesentéricos sem infarto mesentérico, o que não está completamente elucidado na literatura, mas, provavelmente, a irrigação intestinal esteja preservada à irrigação das artérias arqueadas e ramos colaterais ilíacos.⁽²¹⁾

Diversos autores constataram que o risco em uma cirurgia aberta é maior quando comparada ao procedimento endovascular, com diferença significativa (1,8% para reparação endovascular *versus* 4,3% para reparo aberto; $p < 0,02$, *ratio* - OR: 0,39, intervalo de confiança de 95% - IC 95% 18-0,87). A intervenção endovascular é uma opção válida quando é possível acompanhar o paciente a longo prazo, realizando tratamento adequado e exames de imagem para descartar possíveis *endoleaks* e complicações. Deve-se avaliar criteriosamente a indicação para uma intervenção cirúrgica a céu aberto, visto que este procedimento é contra-indicado quando há uma debilidade física que comprometa o procedimento cirúrgico a céu aberto, sendo a intervenção endovascular de menor risco. O procedimento mais invasivo apresenta maior mortalidade, observando-se diferença significativa entre aqueles pacientes submetidos a cirurgia aberta daqueles com abordagem endovascular (3,6 óbitos por 100 pessoas/ano para a terapia endovascular *versus* 7,3 óbitos por 100 pessoas/ano, sem tratamento endovascular, OR ajustado: 0,53; IC95%: 0,32-0,89; $p < 0,02$).⁽²²⁾

O uso de endoprótese em “y” é uma boa alternativa para o tratamento de AAA que interessa as ilíacas. Trata-se de um procedimento seguro em mãos de hemodinamicista treinado e experiente, e apresenta risco menor que os implantes de próteses tubulares aórticas a céu aberto. O diagnóstico de AAA deve ser realizado por métodos de imagem de alta tecnologia e deve ser mais precoce possível, estando a dificuldade maior no fato de que a maioria desses aneurismas são assintomáticos e descobertos ao acaso durante outras investigações clínicas.

REFERÊNCIAS

- Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, Blucher S, Rapp K, Bernhardt TM, et al. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(6):1060-6.
- Ferreira CB, Costa DF, Santos Filho MA, Wolosker N, Duarte F, Puech-Leão P. Prevalência dos métodos de diagnóstico nos aneurismas de aorta abdominal. *Rev Med (São Paulo).* 2006;85(1): 11-5.
- Carvalho AT, Santos AJ, Gomes CA, Martins ML, Santos VP, Rubeiz RP, et al. Aneurisma da aorta abdominal infrarenal: importância do rastreamento em hospitais do Sistema Único de Saúde na região metropolitana de Salvador – Bahia. *J Vasc Bras.* 2012;11(4):289-90.
- Law M. Screening for abdominal aortic aneurysms. *Br Med Bul.* 1998;54(4):903-13.
- Lelienfeld DE, Gurdenson PD, Sprafka JM, Vargas C. Epidemiology of aortic aneurysms: I. Mortality trends in the United States 1951-1981. *Atherosclerosis.* 1987;7(6):637-43.
- Brito CJ, Filho VL, Silva RM. Aneurismas arteriais. In: Brito CJ, editor. *Cirurgia vascular, cirurgia endovascular, angiologia.* 2ª ed. São Paulo: Revinter; 2008. p. 501-7.
- Agarwal M, Harkless L, Hagino RT, Toursarkissian B. Lateral plantar artery aneurysm: a case report. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2007;97(6):480-2.
- Singh K, Bonna KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study. *Am J Epidemiol.* 2001;154(3):236-44.
- Bonamingo TP, Siqueira I. Screening for abdominal aortic aneurysms. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;41(1):43-6.
- Vorp DA, Lee PC, Wang DH, Makaroun MS, Nemoto EM, et al. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg.* 2001;34(2):291-9.
- Choke E, Cockerill GW, Dawson J, Chung YL, Griffiths J, Wilson RW, et al. Hypoxia at the site of abdominal aortic aneurysm rupture is not associated with increased lactate. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1085:306-10.
- Wolinsky H, Glagov S. Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. Deviation of man from the usual pattern. *Circ Res.* 1969;25(6):677-86.
- Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet.* 2005;365(9470):1577-89.
- Michel JB, Thauinat O, Houard X, Meilhac O, Caligiuri G, Nicoletti A. Topological determinants and consequences of adventitial responses to arterial wall injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(6):1259-68.
- Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Martinez-Pinna R, Blanco-Colio LM, Lopez JA, Camafeita E, et al. Proteomic analysis of polymorphonuclear neutrophils identifies catalase as a novel biomarker of abdominal aortic aneurysm: potential implication of oxidative stress in abdominal aortic aneurysm progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(12):3011-9.
- Norman PE, Powell JT. Site specificity of aneurysmal disease. *Circulation.* 2010;121(4):560-8.
- Thompson RW, Homes DR, Mertens RA, Liao S, Botney MD, Mecham RP, et al. Production and localization of 92-kilodalton gelatinase in abdominal aortic aneurysms. An elastolytic metalloproteinase expressed by aneurysm-infiltrating macrophages. *J Clin Invest.* 1995;96(1):318-26.
- Hong C, Pilgram TK, Zhu F, Bae KT. Coronary artery calcification: effect of size of field of view on multi-detector row CT measurements. *Radiology.* 2004; 233(1):281-5.
- Thomaz FB, Lopez GE, Marchiori E, Magalhães IF, Kuroki IR, Caramalho MF, et al. Avaliação pós-operatória do tratamento endovascular de aneurismas da aorta abdominal por angiotomografia com multidetectores. *Radiol Bras.* 2008;41(4):213-7.
- Tolia AJ, Landis R, Lamparello P, Rosen R, Macari M. Type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: natural history. *Radiology.* 2005; 235(2):683-6.
- Quilici FA, Cordeiro F, Quilici LC. Ligadura prévia dos vasos mesentéricos. In: Petroianu A. *Clínica Cirúrgica do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.* São Paulo: Atheneu;2010. p.432.
- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. (AACF/AHA). Aneurysms of the abdominal aorta, its branch vessels, and the lower extremities. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(19):2028-30.

Atypical haemolytic uraemic syndrome. Two cases

Síndrome hemolítico-urêmica atípica. Relato de dois casos

Ana Terra Morena Queiroz¹, Hemilanna Hadassa Silva Matozinho¹, Maria do Rosário Ferraz Roberti¹

Recebido da Universidade Federal de Goiás, GO.

ABSTRACT

Haemolytic uraemic syndrome is a dysfunction known as thrombotic microangiopathy. When it is not caused by Shiga toxin, produced by *Escherichia coli*, the disease is called atypical, which is classified in primary and secondary. This paper aims to study two case reports diagnosed as atypical haemolytic uraemic syndrome secondary to calcineurin inhibitors. Both are patients that had undergone kidney transplantation, but lost their graft due to atypical haemolytic uraemic syndrome. Their presentations were pancytopenia for one and anaemia of difficult management for the other, the first one was taking the medication called tacrolimus and the second one was taking cyclosporine. Nephrotoxicity related to the usage of calcineurin inhibitors was already known since it was introduced in the medical practice, however its efficacy in the control of graft rejection may exceed the problems regarding side effects. Nevertheless, it was observed that in long terms, the morbidity related to these side effects are indeed relevant. Therefore, new medicines and therapeutic schemes capable of lowering exposure to calcineurin inhibitors are being studied. There are two options of treatment established to atypical haemolytic uraemic syndrome and both of them were used in the case reports presented in this paper: plasmapheresis or plasma infusion and eculizumab, an antibody that blocks the complement system pro inflammation, pro thrombotic and lytic functions. There is great discussion regarding which one of these treatments are the most suitable for atypical haemolytic uraemic syndrome. However, the choice of the therapy depends of each patient, individually, as was seen in the cases presented in this article.

Keywords: Hemolytic-uremic syndrome; Kidney transplantation; Calcineurin; Tacrolimus; Cyclosporine; Case reports

RESUMO

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é uma disfunção caracterizada por microangiopatia trombótica (MTA). Quando sua causa não é devido à toxina Shiga, produzida por *Escherichia coli*, ela é dita atípica, que se classifica em primária e secundária. Este artigo visou relatar dois casos clínicos de síndrome hemolítico-urêmica atípica secundária ao uso de inibidores da calcineurina, para os quais foram feitos os seguintes diagnósticos diferenciais: púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica atípica primária, anemia hemolítica autoimune e hemoglobínúria paroxística noturna. Ambos os casos eram pacientes transplantados renais que sofreram perda do enxerto devido à síndrome hemolítico-urêmica atípica; um estava em uso de tacrolimo, enquanto a outra paciente estava em uso de ciclosporina. A nefrotoxicidade relacionada com o uso de inibidores da calcineurina já era conhecida desde sua introdução na prática clínica, entretanto sua eficácia no controle da rejeição do enxerto superava as preocupações em relação às reações adversas. Porém observou-se que, a longo prazo, a morbidade relacionada a essas reações é significativa e, hoje, os estudos buscam novos medicamentos e esquemas terapêuticos capazes de diminuir a exposição aos inibidores da calcineurina. O tratamento estabelecido para síndrome hemolítico-urêmica atípica era de plasmaferese e/ou infusão de plasma, mas, em 2011, foi aprovado o uso de eculizumabe, um anticorpo que bloqueia as funções pró-inflamatórias, pró-trombóticas e líticas do complemento. O uso de eculizumabe para tratamento dessa enfermidade é ainda recente, mas já demonstra benefícios em relação ao tratamento de plasmaferese e infusão de plasma.

Descritores: Síndrome hemolítico-urêmica; Transplante de rim; Calcineurina; Tacrolimo; Ciclosporina; Relatos de casos

INTRODUCTION

Atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) is a dysfunction characterized by thrombotic microangiopathy (TMA), defined by thrombocytopenia, hemolytic anemia, and renal impairment.⁽¹⁾

The aHUS clinical cases are those that do not occur due to Shiga toxin, synthesized by *Escherichia coli*. They are classified in primary or secondary aHUS. The first one is consequence of deregulation of complement system that occurs either because of a genetic mutation or because of presence of auto-antibodies against factor H, a regulatory protein that is component of complement system.⁽¹⁾

1. Medical School Universidade Federal de Goiás Goiânia (GO), Brazil.

Received on: 20/04/2015 – Accepted on: 23/04/2015

Conflict of interest: none.

Corresponding address:

Hemilanna Hadassa Silva Matozinho
Universidade Federal de Goiás
Rua 235, c/ 1a. s/n – Setor Universitário
CEP: 74605-020 – Goiânia, GO, Brazil
Phone and Fax: +55 (62) 3209-6248
E-mail: milla.matozinho@gmail.com

The second group is related to several situations, such as: infectious agents (*Streptococcus pneumoniae* and H1N1 influenza A); chemotherapy and ionizing radiation in cancer treatment; blood marrow or organ transplantation; intake of calcineurin inhibitors; sirolimus or anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents; pregnancy; hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome; glomerulopathies; malign hypertension; systemic diseases (systemic lupus erythematosus, scleroderma, antiphospholipid syndrome).⁽²⁾

This paper aimed to present and study two aHUS cases secondary to calcineurin inhibitors. Both are kidney transplant patients that lost their grafts due to aHUS.

CASE 1

Male, 58 years old, received a kidney transplant 14 years ago. The patient had been experiencing progressive loss of his graft in the last 6 months, period in which he was undergoing dialysis. Physical examination showed pallor (3+/4+), bruises on superior limbs, bilateral cervical adenopathy, afebrile, acyanotic, no signs of jaundice, nor visceromegaly. He was intaking: azathioprine, tacrolimus, atenolol, amlodipine, furosemide, omeprazole. Exams showed pancytopenia (Table 1).

Ganciclovir was administrated because blood tests showed positive IGM for cytomegalovirus. However, the patient had a progression of pancytopenia, reticulocytosis, enhancement of LDH, schistocytes were found in peripheral blood and decrease of haptoglobin, suggesting TMA (Table 1).

Treatment with frozen fresh plasma infusion began, 15mL/, three times per week, after haemodialysis sessions, throughout 1 month, after which there was normalisation of platelet, high-density lipoprotein (LDH), reticulocytes, haptoglobin, besides that there were no more signs of hemolysis, and they have remained stable since then (Table 1). ADAMTS13 was tested: 67%, which was indicative that the patient did not have thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of direct Coombs and the imunophenotyping for Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) clone detection were also negative.

CASE 2

Female, 26 years old, received a kidney transplant 10 years ago. She was referred to department due to anemia of difficult

management that had been lasting for 8 months (Table 1) despite several attempts of treatment with blood transfusion. The patient had comorbidities: hypertension, Turner syndrome, and positive detection of hepatitis C virus. She was taking cyclosporine, mycophenolate mofetil, atenolol, B vitamins, prednisone, and folic acid. Physical examination was normal apart from skin and mucosa pallor, besides moon face.

The glomerular filtration rate was 30mL/min, the patient presented with reticulocytosis, thrombocytopenia, normocytic anaemia without anisocytosis, and negative direct Coombs. Even though the cyclosporine was suspended after 4 months of follow-up because of interstitial fibrosis tubular atrophy, the patient progressed with proteinuria and loss of kidney draft. Because of the high levels of lactate dehydrogenase (LDH) reticulocytosis, and decreased levels of haptoglobin and hemoglobin the hypothesis of TMA was established.

The imunophenotyping for PNH clone detection did not show presence of PNH clones. ADAMTS13 levels were also tested, but as the results were of 77% the diagnosis of TTP was excluded. The frozen fresh plasma infusion started, 15mL/Kg, 3 times per week, throughout 1 month. Although it resulted in improvement of platelets level and hemolysis (Table 1), the treatment was suspended due to the difficulty in managing the hypertension, hypervolemia and congestive heart failure. It was then started the treatment with eculizumab. After the third dose of the medicine the platelet levels had already been normalised around 100.000/mm³, there was improvement of reticulocytosis and the LDH and haptoglobin levels were normalized again (Table 1). After 3 months of treatment with eculizumab, the total complement factors reached 159mg/dL, C3 was 93mg/dL and C4 14,7mg/dL.

DISCUSSION

The syndrome aHUS is an outcome of the faulty regulation of the complement system, which can be either inherited, acquired or both and leads to a chronic uncontrolled activation of the complement system, resulting in TMA.⁽³⁾

Several factors might precipitate aHUS, such as respiratory tract infections, pregnancy, drugs, and diarrheal disorders caused by other agents rather than *E. coli*. Even though when there is not a previous diagnosis of aHUS, the aforementioned “activation” is possible if the patient is exposed to a trigger, as in a situation of transplantation.⁽⁴⁾

Table 1. Laboratory data from patients 1 e 2

	Patient 1		Patient 2		
	In the beginning of investigation	After frozen fresh plasma infusion	In the beginning of investigation	After frozen fresh plasma infusion	After infusion of eculizumab
Haemoglobin (g/dL)	5.91	10.3	8.7	8.7	9.2
Platelets/mm ³	84,000	210,000	112,000	104,000	116,000
Leucocytes/mm ³	2,200	5,300	3,800	3,800	5,400
LDH (U/L)	1,174	220	703	576	402
Haptoglobin (mg/dL)	<5.8	143	5.8	100	115

LDH: high-density lipoprotein.

In the clinical cases presented earlier, both patients developed the disease because of the intake of calcineurin inhibitors, tacrolimus and cyclosporine, drugs administered during immunosuppressive treatment after kidney transplantation as an alternative to decrease the usage of corticosteroids. However, these medicines are not free of adverse effects.⁽⁵⁾

Secondary aHUS due to the intake of tacrolimus is rarer than cyclosporine. The syndrome initiated by the calcineurin inhibitors is explained based on the fact that they behave as glomerular constrictors, reducing the glomerular filtration rate, consequently raising the renal vascular resistance.⁽⁵⁾

The nephrotoxicity related to the calcineurin inhibitors is known since it began to be used in clinical practice, but its benefits in controlling the rejection of the graft outweighed the issues allied to the adverse effects. However, after it was observed that the morbidity related to these effects is considerably significant.⁽⁶⁾

There are some options of treatment to aHUS, which are eculizumab,⁽⁷⁾ plasmapheresis and/or plasma infusion.⁽¹⁾ The patients presented earlier were treated with one of these.

Both plasma-based therapies, plasmapheresis and plasma infusion, guarantee replacement of normal levels of complement factor H (CFH), complement factor I (CFI), factor B and C3. However, only plasmapheresis is able to remove the mutated complement factors, as well as the autoantibodies against CFH.^(4,7,8)

Eculizumab is a humanised monoclonal antibody that prevents the activation of C5 and formation of its anaphylotoxin, C5a, that can lead to the formation of the membrane attack complex (C5b-9) that mediates the end-organ injury in aHUS.⁽²⁾ Therefore, it blocks pro inflammatory and pro thrombotic functions of complement system. The most serious adverse effect related to this medicine is the higher risk of meningococcal infections, which makes important that at least 2 weeks prior to therapy all patients should receive a meningococcal vaccine.⁽⁹⁾

Zuber et al. developed a prospective study of eculizumab, as an aHUS treatment, that included transplanted and non-transplanted patients. The results showed that this treatment has better efficacy than plasma-based therapy for either aHUS prevention or treatment.⁽⁹⁾ These outcomes are a great advance when in comparison with the oldest records that present that more than two thirds of patients used to die or progress to terminal renal failure.⁽⁷⁾

Zuber et al. state that this treatment should be prescribed as a substitute to the plasma-based therapy for all the patients with aHUS due to the possibility of preventing the risks of complication related to central venous catheter, shortening the hospitalization time and periods of dialysis, and obtaining better renal function and consequently improving patient's quality of life.⁽⁹⁾

Legendre et al. analyze 37 patients with aHUS that were treated with eculizumab and the results were encouraging. There were evidences of efficient blocking of complement system activation, as the platelet levels enhanced and the number of microangiopathy thrombotic events decreased to zero. The renal function improved considerably, making it possible for patients of dialysis to suspend this therapy. The study also provided sufficient data to advocate that the sooner the intervention with the medicine, the better are the clinical benefits.⁽³⁾

Ruebner et al. disagree with the idea of delivering the same treatment for all the aHUS cases because of the variable prognosis of this disease. They discuss the importance of detailed analyses of each patient before prescribing both plasma-based therapy or eculizumab. Ruebner et al. mention in his paper three situations of aHUS that did not have complement system mutations and were treated with plasma-based therapy for 3-4 weeks and obtained relief of symptoms, not presenting relapse throughout the period of follow up, 16-24 weeks. The high cost of treatment with eculizumab and the risks of morbidity and mortality related to the deficiency of complement system regulation lead. Ruebner et al. recommend this therapy only in the cases in which the patients have positive familial history of aHUS, recurrent aHUS, hypocomplementemia and patients that do not respond to plasmapheresis after 3 to 5 days.⁽¹⁰⁾

In conclusion, despite the fact that aHUS secondary to calcineurin inhibitors is a rare disease, it should be considered to the symptomatic patients that are intaking this medicine. It is a serious illness and therefore all patients with non-immune hemolysis and kidney alterations need to undergo an investigation through confirmatory exams so as to establish the proper therapy. Although the usage of eculizumab for treatment of the aforementioned affection is still recent, it already presents benefits in comparison to the plasma-based therapy that continues to be part of clinical practice. Because only a few case reports similar to the ones discussed in this paper are found in literature, they will certainly contribute to future studies and scientific evidences related to this area.

REFERENCES

- Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:60.
- Westra D, Wetzels JF, Volokhina EB, Van de Heuvel LP, Van de Kar NC. A new era in the diagnosis and treatment of atypical haemolytic uremic syndrome. *Neth J Med.* 2012;70(3):121-9.
- Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Eng J Med.* 2013;368(23):2169-81.
- Kavanagh D, Goodship T, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):508-30.
- Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: a review. *J Transplant.* 2012;(2012):1-7.
- Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(11):2107-18.
- Cataland SR, Wu HM. How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2014;123(16):2478-84.
- Yang L, Stanworth S, Hopewell S, Doree C, Murphy M. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion.* 2012;52(8):1673-86.
- Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V; French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):643-57.
- Ruebner R, Kaplan B, Copelovitch L. A time for reappraisal of "atypical" hemolytic uremic syndrome: should all patients be treated the same? *Eur J Pediatr.* 2012;171(10):1519-25.

Polymyositis due to *Toxoplasma gondii* in an immunocompetent patient

Polimiosite por Toxoplasma gondii em paciente imunocompetente

Yuri Guimarães Tavares^{1,2}, Débora Tosi Torres^{1,2}, Mariana Brasileiro Vieira Puppo^{1,2}, Felício Stenio Schuenck Rozete^{1,2}, Regina Célia de Souza Campos Fernandes^{1,2}, Luiz José de Souza^{1,3}

Recebido da Faculdade de Medicina de Campos, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

ABSTRACT

Toxoplasmosis is a worldwide zoonosis caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*, which is mostly acquired by food contaminated with sporulated oocysts present in the feces of cats. The majority of patients evolve without symptoms, if immunocompetent. Its diagnosis is mainly clinical, confirmed by serological study. We report a rare occurrence of toxoplasmosis polymyositis in an immunocompetent patient, emphasizing confounding factors, differential diagnoses, complementary tests and therapeutic management, according to the clinical picture.

Keywords: Toxoplasmosis; Polymyositis; Immunocompetent; Case reports

RESUMO

A toxoplasmose é uma zoonose cosmopolita causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, adquirida por alimentos contaminados com oocistos esporulados, presentes nas fezes de felinos. A maioria dos pacientes evolui de forma assintomática, principalmente os imunocompetentes. Possui diagnóstico principalmente clínico, confirmado pela sorologia. Descrevemos uma rara apresentação de polimiosite por toxoplasmose em paciente imunocompetente, enfatizando os fatores confundidores, diagnósticos diferenciais, exames complementares e conduta terapêutica, de acordo com o quadro clínico.

Descritores: Toxoplasmose; Polimiosite; Imunocompetentes; Relatos de casos

INTRODUCTION

Toxoplasmosis, a zoonosis caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*, is a disease of worldwide distribution, more prevalent in underdeveloped countries.⁽¹⁾ Depending on the population group and geographical area, up to 75% of adults have serologic evidence of infection.⁽²⁾ Cats are infected and definitive hosts; other warm-blooded animals, including humans are intermediate hosts. In humans, the most common sources of infection are consumption of raw or undercooked meat/water contaminated with oocysts. The transmission mother to child during pregnancy is also noteworthy.^(2,3) The disease can present itself in different clinical forms, being asymptomatic in most cases, especially in immunocompetent hosts.⁽¹⁾ About 10% of the cases in this group appear as a self-limiting, non-specific outbreaks which rarely needs treatment. Cervical and occipital lymphadenopathies associated with fever, are the most common manifestations.⁽³⁾ Polymyositis, as well as myocarditis, encephalitis, pneumonitis and hepatitis are described as manifestations acquired after acute infection or after reactivation of latent infection, more frequently observed in immunodeficient individuals.^(1,3)

CASE REPORT

NFPM, female, 24 years old, white, single, complaining of upper and lower limbs (LL) pain, associated with proximal muscle weakness and limited abduction movement of the arms. At this time, the patient had no fever, but reported recent history of febrile infection with the presence of painful cervical lymphadenopathy at the beginning. There were no gastrointestinal and genitourinary tract complaints. The patient denied comorbidities, allergies, previous surgeries or blood transfusions and chronic use of medications. She also reported complete vaccination. Physical examination: arterial blood pressure was 120x80mmHg and heart rate was 80 beats/minute; malar erythema and without itch, edema 1+/4+ and 2+/4 in LL; difficulty in walking and remain standing, decreased muscle strength in proximal upper limbs (grade 3) and preserved deep tendon reflexes. Laboratorial findings during hospitalization relevant were: hemoglobin 13.5g/dL; 6.820/mm³ leukocytes, with differential within normal limits; 194.000/mm³ platelets; ESR 55mm/h; AST 717U/L; ALT 18U/L; CPK 16,230U/L; aldolase 73.3U/L; LDH 852U/L; FAN 1/640; negative anti-Sm; negative for anti-DNA; anti-SSA (anti-RO) negative; anti-SSB

1. Faculdade de Medicina de Campos, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.
2. Hospital dos Plantadores de Cana, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.
3. Sociedade Brasileira de Clínica Médica-RJ, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

Received on: 11/06/2015 – Accepted on: 12/06/2015
Conflict of interest: none.

Corresponding address:

Luiz José de Souza
Avenida Alberto Torres, 205 – Centro
CEP: 28030-582 – Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil
Fone: (22) 2723- 9243
E-mail: sbcmrj@gmail.com e luizjosedes@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Table 1. Laboratory tests performed during follow-up of the patient

	February 7 th 2013	March 5 th , 2013	March 8 th , 2013	April 3 rd , 2013	May 6 th 2013
FAN	1/640	1/160	1/320	1/320	*
IgG-	Negative	Positive	Positive	Negative	*
IgM-	Negative	Positive	Positive	Negative	*
IgG-	904,9	1200	1230	1111	972,8
IgM-	16,99	13,37	8,55	5,56	4,91

* Measurements not performed.

(anti-LA) negative; negative anti-Jo1; negative for anti-RNP; anti-toxoplasmosis IgM, IgG and IgA reagents; avidity test anti-toxoplasmosis IgG: 0.229U/mL; antidengue sorology IgM and IgG reagents at first, later negatives (Table 1); ophthalmologic examination revealed no abnormalities; computed tomography within the normal ranges; electromyography: myopathic pattern without primary neuronal involvement.

Treatment for toxoplasmosis was started including: clindamycin 600mg intravenous (IV) four times daily, pyrimethamine 25mg orally (PO), one tablet three times daily and prednisone 40mg orally. This regimen lasted 10 days and resulted in progressive clinical improvement and decreased serum titers of IgM anti-toxoplasmosis. Finally, the patient was asymptomatic and was discharged.

DISCUSSION

The investigation of this case included the pathologies associated with polymyositis as autoimmune pathologies, like systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, polymyositis, mixed connective tissue disease; infectious diseases as HIV, cytomegalovirus, infectious mononucleosis, dengue fever, toxoplasmosis; and neurological syndromes. Clinical, laboratory and serological findings, in conjunction with electromyographic study, allowed a diagnosis of polymyositis by toxoplasmosis. The anti-dengue serology was a false-positive finding during the clinical course. A muscle biopsy was not necessary, because in most cases the parasite can not be found in the muscle, though it is the most affected tissue.⁽⁴⁻⁶⁾ The presence of IgG seroconversion with low avidity, significantly elevated titers of IgM, IgA or IgE antibodies for *Toxoplasmosis* in serial samples, in exam and satisfactory clinical response to specific antiprotozoal treatment combined with corticosteroid therapy are sufficient for the diagnosis documentation.^(2,4) Based on reports of previous cases, it is evident that the keystone for efficient clinical response is the early initiation of specific antiprotozoal treatment.^(4,7,8) Polymyositis is a syndrome secondary to the defect in cellular immunity, which is more commonly associated with systemic autoimmune diseases. However, it can be due to various causes,

occurring alone or in association with infections, malignancies or disorders of connective tissue.^(2,9) There are problems in establishing the diagnosis of polymyositis toxoplasmosis, which are as follows: the prevalence of *Toxoplasma* antibodies in the general population; presence of antinuclear antibodies and rheumatoid factors which may cause false positive results; insufficient formation of antitoxoplasmosis antibodies to detect active infection in immunodeficient patients.^(3,8) The number of adults with serologic reactivity for toxoplasmosis is elevated in Brazil, among the highest in the world. Social and environmental peculiarities influence the risk factors and the impact on the seroprevalence.⁽³⁾ It is noteworthy that the vast majority of those infected are asymptomatic or have mild symptoms, mainly immunocompetent individuals. The implication of myopathic genesis of *Toxoplasma* is rare and poorly understood, however it is suggested that the pattern of cellular immune response, is an important factor in for polymyositis.⁽⁵⁾ It is suggested that all patients with polymyositis should have serologic testing for toxoplasmosis as part of their initial evaluation,^(1,10) not only for a trial of early antiprotozoal therapy, in the case of positive results, but also to elucidate the relationship between toxoplasmosis and polymyositis.

REFERENCE

- Hassene A, Vital A, Anghel A, Guez S, Series C. Acute acquired toxoplasmosis presenting as polymyositis and chorioretinitis in immunocompetent patient. *Joint Bone Spine*. 2008;75(5):603-5.
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363(9425):1965-76. Comment in: *Lancet*. 2004; 364(9434):579.
- Cuomo G, D'abrosca V, Rizzo V, Nardiello S, La Montagna G, Gaeta GB, et al. Severe polymyositis due to *Toxoplasma gondii* in an adult immunocompetent patient: a case report and review of the literature. *Infection*. 2013;41(4):859-62.
- Cuturic M, Hayat GR, Vogler CA, Velasques A. Toxoplasmic polymyositis revisited: case report and review of literature. *Neuromuscul Disord*. 1997;7(6-7):390-6.
- Karasawa T, Takizawa I, Morita K, Ishibashi H, Kanayama S, Shikata T. Polymyositis and toxoplasmosis. *Acta Pathol Jpn*. 1981; 31(4):675-80.
- Matsubara S, Takamori M, Adachi H, Kida H. Acute toxoplasma myositis: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Acta Neuropathol*. 1990;81(2):223-7.
- Samuel BS, Rietschel RL. Polymyositis and toxoplasmosis. *JAMA*. 1976;235(1):60-1.
- Ruskin J, Remington JS. Toxoplasmosis in the compromised host. *Ann Intern Med*. 1976;84(2):193-9.
- Nunura J, Vasquez T, Endo S, Salazar D, Rodriguez A, Pereira S, et al. Disseminated toxoplasmosis in an immunocompetent patient from Peruvian Amazon. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2010;52(2):107-10.
- Dogan N, Kabukcuoglu S, Vardareli E. Toxoplasmic hepatitis in an immunocompetent patient. *Turkiye Parazitoloj Derg*. 2007;31(4): 260-3.

Aspergilose pulmonar necrotizante e aspergiloma pulmonar

Necrotizing pulmonary aspergillosis and pulmonary aspergilloma

Cátia Isabel Ferreira da Silva Guimarães¹, Sandra Afonso André¹, Fernando José Dias Nogueira¹

Recebido do Serviço de Pneumologia, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

RESUMO

A aspergilose pulmonar necrotizante ou semi-invasiva é um processo infeccioso indolente, com conseqüente destruição do parênquima pulmonar, causado pela inalação de *Aspergillus*, geralmente *Aspergillus fumigatus*. O aspergiloma é caracterizado pelo desenvolvimento de uma bola fúngica numa cavidade pulmonar preexistente e pode ser visto em cerca de 50% dos doentes com aspergilose pulmonar necrotizante. Os autores apresentam um caso clínico de aspergilose pulmonar necrotizante e aspergiloma que, por sua gravidade clínica e coexistência de patologia pulmonar prévia grave, sem imunossupressão conhecida, ilustra as particularidades destas patologias.

Descritores: Aspergilose pulmonar; *Aspergillus fumigatus*; Pneumopatias fúngicas; Antifúngicos/uso terapêutico; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

Necrotizing pulmonary aspergillosis also called semi-invasive aspergillosis is an indolent, infectious and destructive process of the lung due to invasion by *Aspergillus* species, usually *Aspergillus fumigatus*. Aspergilloma (fungus ball) usually develops in a pre-existing cavity in the lung and may be seen in nearly 50% of patients with Necrotizing pulmonary aspergillosis. The authors present a case report of necrotizing pulmonary aspergillosis and an aspergilloma with underlying chronic lung disease but without any known immunodeficiency, that illustrates the particularities of these diseases.

Keyword: Pulmonary aspergillosis; *Aspergillus fumigatus*; Lung diseases, fungal; Antifungal agents/therapeutic use; Humans; Case reports

INTRODUÇÃO

As espécies do fungo *Aspergillus* são ubiqüitárias; a transmissão de doença faz-se pela inalação de seus esporos, que se depositam no aparelho respiratório.⁽¹⁻³⁾ fungo é constituído por cerca de 200 espécies, sendo as mais frequentes: *Aspergillus fumigatus* (75 a 85%), *Aspergillus flavus* (5 a 10%), *Aspergillus niger* (1,5-3%) e *Aspergillus terreus* (2 a 3%).

A aspergilose pulmonar necrotizante (APN) também denominada semi-invasiva ou invasiva subaguda, foi descrita pela primeira vez por Gefter et al.,⁽⁴⁾ e Binder et al.⁽⁵⁾ Trata-se de um processo infeccioso do parênquima pulmonar, indolente, cavitário, secundário à invasão local, mais frequentemente, pelo *Aspergillus fumigatus*.^(2,6) A APN é localmente invasiva e atinge predominantemente doentes com imunossupressão ligeira ou com uma doença pulmonar crônica.⁽⁷⁾ O aspergiloma é uma forma não invasiva de doença pulmonar provocada pelo *Aspergillus*; é uma bola fúngica que se desenvolve numa cavidade preexistente do parênquima pulmonar.^(2,8)

Os autores apresentam um caso clínico de uma doente com APN e um, caracterizando as duas patologias.

RELATO DE CASO

Mulher de 42 anos, caucasiana, não fumante, com antecedentes patológicos de tuberculose pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) segundo a classificação da GOLD C (em inglês: *Global initiative for chronic Obstrutive Lung Disease*) com enfisema pulmonar bolhoso bilateral (dois doseamentos de α_1 antitripsina dentro da normalidade), *status* pós-toracotomia esquerda com cirurgia de recessão de bolhas do lobo superior esquerdo e pleurodese após episódio de pneumotórax espontâneo hipertensivo em período de puerpério e síndrome depressivo. A doente recorre ao serviço de urgência por apresentar hemoptises recorrentes, de pequeno volume, e dispnéia de esforço. A tomografia computadorizada de tórax (Figura 1) evidenciava múltiplas bolhas de enfisema bilateralmente, diversas áreas de bronquiectasias cilíndricas e de tração bilaterais, foco de condensação heterogêneo no lobo inferior direito com broncograma aéreo e área de cavitação com conteúdo denso em seu interior, sem nível hidroaéreo. Nesse contexto, realizou uma broncofibroscopia que mostrou sinais de hemorragia proveniente do brônquio lobar superior direito. Nas secreções brônquicas foi isolado *A. fumigatus* e a citologia mostrou um exsudado inflamatório agudo. Os exames micobacteriológicos direto e cultural foram negativos. A doente iniciou terapêutica com voriconazol (200mg bid, após dose de carga inicial), que cumpriu durante 3 meses, com evo-

1. Serviço de Pneumologia Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental Lisboa, Portugal.

Data de submissão: 13/05/2015 – Data de aceite: 21/05/2015
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Cátia Isabel Ferreira da Silva Guimarães
Urbanização da Codeceira, casa 20 – 4835-038
Creuxomil – Guimarães, Portugal
Tel.: (+351) 96769-7225 – E-mail: catia-gui@hotmail.com

lução clínica favorável, mas mantendo imagem de pulmonar no lobo superior direito. Nos meses subsequentes, a doente apresentou infecções respiratórias de repetição com isolamento de múltiplos agentes bacterianos multissensíveis, sem novas alterações radiológicas. Os exames micobacteriológicos foram sucessivamente negativos. Recorreu novamente ao serviço de urgência por novo quadro de hemoptises, de grande volume, com repercussão hemodinâmica, tendo ficado internada, com necessidade de suporte transfusional de concentrado eritrocitário.

Documenta-se a presença de uma pneumonia adquirida na comunidade, multilobar, à direita (Figura 2) com insuficiência

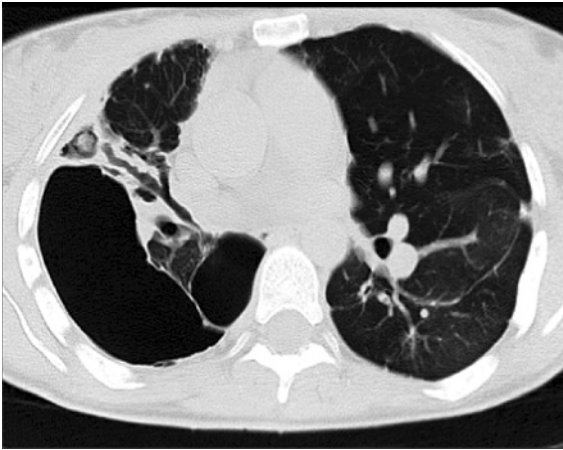


Figura 1. Tomografia computadorizada de tórax, corte transversal. Múltiplas bolhas de enfisema bilateralmente, diversas áreas de bronquiectasias cilíndricas e de tração bilaterais, e área de cavitação com conteúdo denso em seu interior, sem nível hidroaéreo.



Figura 2. Radiografia de tórax: hipotransparência heterogênea de todo o campo pulmonar direito e um terço inferior do campo pulmonar esquerdo.

respiratória parcial grave e elevação dos marcadores analíticos de inflamação. Documentada recidiva de aspergilose, com novo isolamento em cultura de *A. fumigatus* e isolamento de *Haemophilus parainfluenzae* (sensível ao antibiótico prescrito). Foi reiniciada terapêutica com voriconazol (cumprido durante 6 meses). A doente apresentou melhoria clínica, com resolução imagiológica da pneumonia e normalização gasométrica, persistindo, no entanto, imagem sugestiva de spergiloma (Figura 3).

DISCUSSÃO

A APN é uma forma pouco reconhecida de aspergilose pulmonar.⁽³⁾ Habitualmente, apresenta um curso de doença lento, progressivo, de semanas a meses, sendo a invasão vascular ou a disseminação para outros órgãos.^(1,3) Habitualmente atinge doentes de meia-idade e idosos imunodeprimidos; associa-se à presença de doenças pulmonares crônicas como DPOC, tuberculose pulmonar prévia, cirurgia torácica prévia, radioterapia, pneumoconioses, fibrose cística, enfarte pulmonar ou sarcoidose. Pode também ocorrer em doentes com imunossupressão ligeira devido a *diabetes mellitus*, alcoolismo, doença hepática crônica, terapêutica com, malnutrição ou doenças do tecido conjuntivo, como artrite e espondilite anquilosante.^(7,9)

Clinicamente, os doentes apresentam sintomas constitucionais, como febre, mialgias, fadiga e perda de peso, associados a tosse produtiva e hemoptises.⁽²⁾ Ocasionalmente, pode ser assintomática.⁽²⁾ Analiticamente, apresenta-se com elevação dos parâmetros inflamatórios.⁽³⁾ Do ponto de vista imagiológico, a radiografia e a tomografia computadorizada de tórax mostram consolidações, espessamento pleural e lesões cavitadas nos lobos superiores. O pode ser visto em 50% dos doentes.^(2,3)

A maioria dos doentes com APN apresenta anticorpos imunoglobulina G (Ig G) positivos para *A.*; a reactividade cutânea imediata para os antígenos do *Aspergillus* pode ser positiva, mas



Figura 3. Tomografia computadorizada de tórax, corte transversal. Múltiplas bolhas de enfisema bilateralmente, diversas áreas de bronquiectasias, persistindo área de cavitação com conteúdo denso, sem nível hidroaéreo.

não é diagnóstica; o exame cultural da expectoração ou das secreções brônquicas colhidas por broncofibroscopia é habitualmente positivo para *Aspergillus spp.*⁽²⁾

Para confirmação do diagnóstico de APN, é necessária a demonstração histológica de invasão tecidual pelo fungo e o crescimento em cultura das espécies de *Aspergillus*.^(7,10,11)

Essa patologia caracteriza-se pela necrose do tecido pulmonar, inflamação da parede da cavidade e presença de hifas consistentes com a espécie *Aspergillus*.⁽³⁾ A rentabilidade diagnóstica da biópsia transbrônquica ou percutânea é reduzida e a biópsia cirúrgica (por toracoscopia ou toracotomia) raramente é realizada nestes doentes.⁽²⁾ Assim, a confirmação do diagnóstico tarda, o que contribui para a morbidade e mortalidade associada a essa patologia. Pela dificuldade em obter um diagnóstico definitivo, estão descritos, na literatura, critérios de diagnóstico, que quando presentes são altamente sugestivos de APN: aspectos clínicos e radiológicos consistentes com o diagnóstico, elevação dos parâmetros inflamatórios (proteína C Reativa (PCR), de marcadores serológicos positivos para *Aspergillus* ou isolamento de *Aspergillus* em amostras do aparelho respiratório.^(3,5) Deve ser feita a exclusão de tuberculose ativa, micobacterioses não tuberculosas, histoplasmose cavitária e coccidiomicose.^(4,9)

A pneumonia associada à APN apresenta uma taxa mortalidade de 10 a 40%, que pode ser superior uma vez que essa entidade é subdiagnosticada.⁽¹¹⁾

A terapêutica padrão-ouro da APN é um antifúngico, sendo o voriconazol ou o itraconazol os mais frequentemente utilizados como terapêutica de primeira linha.^(8,12) As indicações da *American Thoracic Society* (ATS) são o tratamento inicial com voriconazol ou itraconazol para doença leve a moderada, até resolução ou estabilização clínica e radiológica, e anfotericina B ou voriconazol por via endovenosa, em doentes com doença grave.⁽²⁾ A duração ideal do tratamento não está definida,^(3,6-9) depende da extensão da doença, da resposta à terapêutica, da doença de base e do estado imunológico do doente, podendo ser necessária terapêutica para toda a vida.⁽³⁾

A ressecção cirúrgica está apenas reservada para doentes jovens saudáveis com doença focal e boa reserva pulmonar, doentes que não toleram terapêutica com antifúngico e doentes com doença ativa, residual, localizada, apesar de terapêutica antifúngica adequada.^(2,3)

O é a forma mais reconhecida e frequente de atingimento pulmonar pelas espécies de *Aspergillus* e desenvolve-se, habitualmente, numa cavidade pulmonar preexistente (mais frequentemente causada pela tuberculose pulmonar).^(2,13) Os tratamentos existentes para os são: administração de agentes antifúngicos por via oral/endovenosa, instilação intracavitária, endobrônquica ou por inalação.^(2,8,14) A cirurgia de ressecção do está associada a alta morbidade e mortalidade, com diversas complicações no pós-operatório (hemorragia, fístulas bronco-pleurais, infecção pleural pelo *Aspergillus*); os candidatos ótimos são os que apresentam apenas um e função pulmonar adequada para a cirurgia.⁽¹²⁾

A distinção entre APN e pode ser difícil, especialmente se não estiver disponível uma radiografia de tórax prévia.⁽²⁾ Na APN, há invasão local do parênquima pulmonar e não é necessária a

presença de uma cavidade, apesar de poder se desenvolver uma cavidade com uma bola fúngica como um fenómeno secundário à destruição provocada pelo fungo.⁽²⁾

Devido ao *overlap* entre APN e o, alguns autores classificam-nos como um único grupo de doença, denominada “aspergilose pulmonar cavitada crônica”, que é uma doença não invasiva ou semi-invasiva, que atinge predominantemente doentes imunocompetentes com doença pulmonar crônica.⁽²⁾

Os autores apresentaram um caso de uma doente com APN e aspergiloma pulmonar, com antecedentes de patologia pulmonar grave e cirurgia pulmonar prévia (tuberculose pulmonar, DPOC GOLD C com enfisema pulmonar bolhoso bilateral, *status* pós-toracotomia esquerda com cirurgia de recessão de bolhas do lobo superior esquerdo e pleurodese após episódio de pneumotórax espontâneo hipertensivo). A doente apresentou um quadro clínico arrastado, mas pontuado com episódios agudos de intercorrências infecciosas e um episódio de hemoptises, que cursou com instabilidade hemodinâmica. O diagnóstico foi realizado por meio de amostras de expectoração e secreções respiratórias colhidas por broncofibroscopia associados a clínica, avaliação analítica e imagens radiológicas, o que permitiu um tratamento atempado. A doente apresentou melhoria clínica significativa com o tratamento com, mas manteve sempre a imagem de pulmonar.

O diagnóstico de APN constitui um verdadeiro desafio clínico. Embora o caráter definitivo do diagnóstico requeira a demonstração histológica da invasão tecidual pelo *Aspergillus* e seu crescimento em cultura, estão definidos, na literatura, critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais que permitem que, em doentes com fatores de risco predisponentes, considere-se essa patologia. Neste enquadramento, revela-se fundamental uma elevada suspeição diagnóstica de forma a garantir a rápida e correta identificação dessa patologia, para um tratamento adequado e atempado, determinante para a redução da sua morbidade e mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Zmeili O, 1- Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *QJM*. 2007;100(6):317-34.
2. Kousha M, Tadi R, Soubani A. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):156-74.
3. Carreira S, Lopes A, Pinto Basto R, Faria I, Pontes da Mata J. Aspergilose Pulmonar Necrotizante: a propósito de dois casos clínicos. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(2):80-4.
4. Geffer WB, Weingrad TR, Epstein DM, Ochs RH, Miller WT. ‘Semi-invasive’ pulmonary aspergillosis. *Radiology*. 1981;140(2):313-21.
5. Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine (Baltimore)*. 1982;61(2):109-24.
6. Soubani A, Chandrasekar P. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2002; 121(6):1988-99.
7. Silva EF, Barbosa MP, Oliveira MA, Martins RR, Silva JF. Aspergilose Pulmonar necrotizante crônica. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(1):95-8.
8. Sales MP. Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento. *J Bras Pneumol*. 2009;35(12):1238-44.
9. Nam HS, Jeon K, Um SW, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing

- pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases. *Int J Infect Dis.* 2014; 14(6):e479-82.
10. Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Morinaga Y, Nakamura S, Imamura Y, et al. A case series of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis and a new proposal. *JPN J Infect Dis.* 2013;66(4):312-6.
 11. Rajalingham S, Anshar FM. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis presenting as bilateral pleural effusion: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:62.
 12. Walsh T, Anaissie E, Denning D, Herbrecht R, Kontoyiannis D, Marr K, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson FT; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):327-60.
 13. Prasad R, Garg SR. Progressive increase in cavitation with the evolution of fungus ball: a clue to the diagnosis of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Lung India.* 2009;26(3):95-7.
 14. Marshall H, Jones S, Williams A. Chronic pulmonary aspergillosis – longterm follow-up over 20 years, a case report. *Radiology Case.* 2010;4(2):23-30.

Tumores e hiperplasias adrenocorticais: identificação de possíveis doenças hereditárias

Recognition of hereditary diseases related to adrenocortical tumors and hyperplasias

Rodolfo Andrade Weidmann¹, Jefferson Crespigio¹, Natasha Guimarães Ludwig¹, Duarte Pignatelli², Isabelle Bourdeau³, Tânia Longo Mazzuco¹

Recebido da Universidade Estadual de Londrina.

RESUMO

A alta prevalência de tumores da glândula adrenal deve-se, em parte, ao avanço dos métodos de imagem. Os adenomas, carcinomas e hiperplasias oriundos do córtex adrenal são responsáveis por 80 a 90% dos processos tumorais. Alguns casos são herdados e podem estar associados a efeito compressivo de massa tumoral, hipersecreção de esteroides ou manifestações clínicas em outros órgãos. Considerando as hiperplasias e tumores adrenocorticais, o objetivo desse trabalho foi auxiliar os médicos na identificação de pacientes que apresentem risco para doença hereditária. As neoplasias e hiperplasias adrenocorticais podem ser encontradas em síndromes hereditárias, como a síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Beckwith-Wiedemann, neoplasia endócrina múltipla do tipo I, síndrome de Gardner e no complexo de Carney. A hereditariedade também está associada com doenças adrenocorticais na hiperplasia adrenal congênita, no aldosteronismo primário e/ou na síndrome de Cushing (doença clínica

ou subclínica) na hiperplasia adrenal macronodular primária. Essa revisão descreve as características clínicas e os defeitos genéticos responsáveis pelas síndromes hereditárias. Relacionamos também a classificação histopatológica dos processos expansivos com os principais sinais clínicos e os genes relacionados. A identificação de defeitos genéticos em células germinativas nessas doenças familiares permite o conhecimento de alterações somáticas em alguns tipos de processos tumorais adrenocorticais de etiologia esporádica. Considerando a prevalência dos tumores do córtex adrenal, a identificação de predisposição hereditária é essencial para assegurar a conduta clínica correta do paciente e o aconselhamento genético de seus familiares.

Descritores: Adenoma adrenocortical; Neoplasias do córtex suprarrenal; Carcinoma adrenocortical; Hiperplasia suprarrenal congênita; Hormônio adrenocorticotrópico; Aconselhamento genético

ABSTRACT

The adrenal gland tumors are prevalent due in part by the widespread use of imaging studies. Adenomas, carcinomas and hyperplasias, originating from the adrenal cortex, account for 80-90% of adrenal tumoral processes. Some cases are inherited and may be associated with local mass effect, steroid hypersecretion and/or clinical manifestation in other organs. In the context of adrenocortical tumors and hyperplasias, the purpose of this article is to assist physicians in identifying patients who may be at risk of hereditary diseases. Adrenocortical hyperplasias and neoplasias can be found in familial tumor syndromes, such as Li-Fraumeni syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome, multiple endocrine neoplasia type 1, Gardner syndrome and Carney complex. Heredity has been also associated with adrenocortical lesions in congenital adrenal hyperplasia, primary aldosteronism and/or Cushing syndrome (overt or subclinical disease) in primary macronodular adrenal hyperplasia (PMAH). This review describes the clinical recognition and genetic defects that have been found to be responsible for these hereditary diseases. Furthermore, we present the histopathologic classification of adrenocortical expansive processes in correlation to the main clinical features and related genes. The identification of germline genetic defects in such familial diseases lead to

1. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

2. Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Université de Montréal, Québec, Canada.

3. Hospital São João e Instituto de Patologia e Imunologia Molecular, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Data de submissão: 24/3/2015 – Data de aceite: 30/03/2015

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Tânia Longo Mazzuco
Centro de Ciências da Saúde/Hospital Universitário
Universidade Estadual de Londrina
Av. Robert Koch, 60 – Vila Operária
CEP: 86038-440 – Londrina, PR, Brasil
Caixa Postal 791
Tel.: (43) 3371-2234 / Fax: (43) 3371-2328
E-mail: tmazzuco@uel.br ou tmazzuco@gmail.com

Fontes de auxílio à pesquisa: Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/ Universidade Estadual de Londrina (PIBIC/CNPq/UEL), *Fonds de Recherche du Québec-Santé* (FRQS), Canadá, e Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná. Estas fontes foram detalhadas no item Agradecimentos.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

the identification of somatic alterations in a subgroup of sporadic adrenocortical lesions. Considering the prevalence of adrenocortical tumors, identification of a hereditary predisposition is essential to assure the adequate clinical management of the patient and to offer the genetic counselling to family members.

Keywords: Adrenocortical adenoma; Carcinoma adrenocortical; Adrenal hyperplasia, congenital; Genetic counseling

INTRODUÇÃO

Alterações morfológicas das glândulas adrenais são bastante frequentes na população adulta, sendo encontradas em uma frequência variável (0,5 a 20%), dependendo do método diagnóstico utilizado.⁽¹⁾ Destacam-se as neoplasias corticais e medulares, com predomínio dos adenomas (51% dos casos), seguido dos carcinomas (12%) e dos feocromocitomas (11%).⁽²⁾ Cada glândula adrenal é dividida em porção cortical na qual são sintetizados diferentes hormônios corticoesteroides a partir do colesterol, e porção medular, local de síntese de catecolaminas. As células do córtex adrenal são controladas pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, sigla do inglês: *adrenocorticotropin hormone*), capaz de estimular a proliferação celular e a secreção hormonal de glicocorticoides, mineralocorticoides e esteroides sexuais. Nos tumores da glândula adrenal, de um modo geral, o quadro clínico pode estar associado ao efeito de compressão local (desconforto abdominal ou massa palpável), bem como ao tipo de hormônio secretado pelo tumor. Observa-se um aumento na detecção de massas adrenais, em parte devido à crescente utilização de exames de imagem na atualidade, bem como ao envelhecimento da população. A maioria dos casos, denominados “incidentalomas”, é caracterizada por achados incidentais de adenomas adrenocorticais não-funcionantes.⁽³⁾ Porém, diante da descoberta de um incidentaloma adrenal, uma investigação diagnóstica adequada deve ser conduzida, para se detectar eventual presença de malignidade ou de secreção hormonal subclínica.^(1,2)

Em relação ao córtex adrenal, as manifestações clínicas de secreção hormonal tumoral podem ser classificadas em: hiper-cortisolismo, ou síndrome de Cushing, decorrente de neoplasias (adenomas e carcinomas) ou hiperplasias; hiperandrogenismo, ou síndrome virilizante, mais comum em carcinomas e na hiperplasia adrenal congênita (HAC); secreção mista de cortisol e androgênios; síndrome feminilizante (bastante rara); hiperaldosteronismo primário, ou síndrome de Conn, causado habitualmente por lesões benignas (adenomas e hiperplasias), sendo a principal etiologia da hipertensão endócrina, associada a hipocalcemia nas formas mais graves.⁽³⁻⁵⁾ Todas as condições de hipersecreção hormonal citadas, à exceção da síndrome feminilizante, são mais comuns no sexo feminino, independente da faixa etária.

As doenças adrenocorticais benignas têm curso indolente; em contraste, os carcinomas, apesar de raros, devem ser reconhecidos e tratados precocemente devido à sua agressividade e prognóstico desfavorável.⁽³⁾ Os tumores adrenocorticais são doenças predominantemente esporádicas, ou seja, embora pos-

sam ter determinantes genéticos importantes em sua etiologia, não estão associados a história familiar. Recentemente, diversos defeitos genéticos vêm sendo identificados em tumores adrenocorticais relacionados com síndromes hereditárias, e a maioria delas apresenta herança autossômica dominante, o que significa que um indivíduo afetado transmitirá uma mutação a 50% da sua descendência, em média.^(6,7)

Outro aspecto importante acerca do reconhecimento dos aspectos hereditários é a possibilidade da doença adrenocortical estar associada com manifestações clínicas em outros órgãos, como ocorre nas síndromes de Li-Fraumeni (LFS, sigla do inglês *Li-Fraumeni syndrome*), de Beckwith-Wiedemann (BWS, sigla do inglês: *Beckwith-Wiedemann syndrome*) e de Gardner, ou na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) e ainda no complexo de Carney (CNC).^(6,7) A avaliação clínica minuciosa, incluindo a história familiar detalhada, é fundamental para orientar na escolha de um teste genético dirigido para a suspeita clínica. Existem testes genéticos disponíveis para algumas dessas síndromes na prática clínica, mas este tipo de exame só deve ser realizado após aconselhamento genético e consentimento informado, e somente se o resultado tiver influência na prestação de cuidados de saúde. Esta revisão pretende auxiliar na identificação de doenças hereditárias, diante de um diagnóstico de tumor adrenal, ou ainda nos diferentes tipos de hiperplasia adrenal (Tabela 1).

SÍNDROMES TUMORAIS RELACIONADAS A NEOPLASIAS E HIPERPLASIAS ADRENOCORTICAIS

Síndrome de Li-Fraumeni

A LFS é uma condição hereditária de transmissão autossômica dominante, causada por mutações no gene supressor tumoral *TP53*, um dos responsáveis pela integridade do genoma. Como consequência, diversos órgãos podem sofrer alterações celulares, incluindo instabilidade genômica com descontrole da proliferação celular e da apoptose, devido à inativação da proteína TP53 e a outros efeitos oncogênicos relacionados ao tipo da mutação. A LFS é caracterizada pela predisposição precoce a vários tipos de neoplasia, incluindo câncer de mama, de cérebro, leucemia, osteossarcoma e sarcoma de partes moles, além do carcinoma adrenocortical, presente em cerca de 3 a 10% dos pacientes.^(6,8)

Essa síndrome possui alta penetrância e expressividade variada, elevando em 50 vezes o risco de seus portadores em desenvolver câncer antes dos 40 anos, se comparado à população geral. O diagnóstico de câncer é realizado até a sexta década de vida para quase a totalidade dos pacientes com LFS.⁽⁹⁾ Desde 1998, as características da LFS vêm sendo definidas e atualizadas para auxiliar na identificação de famílias com risco para essa síndrome tumoral, incluindo critérios de LFS clássica e de suas variantes.⁽⁸⁾ O rastreamento das mutações no gene *TP53*, baseado nos critérios de Chompret revisados em 2008, deve ser realizado nas seguintes situações: (I) indivíduo com tumor pertencente ao espectro de tumores da LFS antes dos 46 anos de idade, e pelo menos um parente de primeiro ou segundo

Tabela 1. Classificação histopatológica de processos tumorais do córtex adrenal relacionados com as síndromes hereditárias e suas principais características clínicas

Classificação histopatológica	Doença relacionada (frequência*)	Principais manifestações clínicas	Genes relacionados
Carcinoma	Síndrome de Beckwith-Wiedemann (5%)	^(a) Síndrome de supercrescimento, hipoglicemia neonatal, organomegalias, blastomas, citomegalia adrenal	<i>IFG-2, H19, CDKN1C, KCNQ1OT1</i>
	Síndrome de Li-Fraumeni (5%)	Sarcoma de tecidos moles, osteossarcoma, câncer de mama, tumor cerebral e de plexo coróide, leucemia	<i>TP53</i>
	Neoplasia Endócrina Múltipla 1 (<1%)	^(b) Tumores paratireoidianos, pancreáticos e hipofisários	<i>MEN1</i>
	Síndrome de Gardner (<1%)	^(c) Polipose adenomatosa familiar, osteomas, tumores desmóides, meduloblastomas	<i>APC</i>
Adenoma	Neoplasia Endócrina Múltipla 1 (24%)	Descritas acima ^(b)	<i>MEN1</i>
	Síndrome de Gardner (12%)	Descritas acima ^(c) . Hiper cortisolismo ou hiper aldosteronismo são pouco comuns	<i>APC</i>
	Síndrome de Beckwith-Wiedemann (10%)	Descritas acima ^(a) (além de cistos ou pseudocistos adrenais benignos, 28%)	<i>IFG-2, H19, CDKN1C, KCNQ1OT1</i>
Hiperplasia			
Macronodular	Hiperplasia Adrenal Congênita Bilateral (100%)	Insuficiência adrenal, virilização (adenomas e mielolipomas adrenais em alguns casos)	<i>CYP21B, CYP11B, CYP17A, HSD3B2</i>
	PMAH familiar (-100%)	Hiper cortisolismo e/ou aldosteronismo	<i>ARM5, GPCR_s**</i> , <i>CYP11B1, KCNJ5</i>
	Neoplasia Endócrina Múltipla 1 (35%)	Descritas acima ^(b)	<i>MEN1</i>
Micronodular (PPNAD***)	Complexo de Carney (90%)	Hiper cortisolismo, lesões pigmentares cutâneas, mixomas cardíacos e mucosos, outros tumores endócrinos	<i>PRKARIA</i>

*Frequência da detecção do tipo de processo tumoral adrenocortical relacionado, em cada doença hereditária citada. **GPCRs: receptores acoplados à proteína G, encontrados de forma aberrante ou anômala no córtex adrenal, específicos para vários ligantes hormonais, tais como: GIP, catecolaminas, vasopressina, LH/hCG, serotonina ou angiotensina. ***Doença adrenocortical nodular pigmentar primária.

grau com tumores relacionados a LFS (exceto câncer de mama) antes dos 56 anos de idade ou com múltiplos tumores, ou (II) indivíduo com múltiplos tumores (exceto múltiplos tumores de mama), dois dos quais pertencentes ao espectro de tumores da LFS e o primeiro deles ocorrido antes dos 46 anos de idade, ou (III) pacientes com carcinoma adrenocortical ou tumor de plexo coróide, independente do histórico familiar.⁽⁷⁾

Além da dificuldade de acompanhamento dos portadores de LFS devido ao espectro tumoral diversificado, existem poucas técnicas de rastreamento eficazes, à exceção do câncer de mama em idade precoce. Porém, de acordo com os critérios atuais, para todo o paciente com o diagnóstico de carcinoma adrenocortical, recomenda-se o teste genético para a mutação de *TP53*, mesmo na ausência de síndrome tumoral familiar. Vale ressaltar que a prevalência dessas mutações germinativas varia de acordo com a faixa etária, sendo maior em crianças com carcinoma adrenocortical (50 a 80%) e menor em adultos (3 a 6%), com predomínio em mulheres.^(10,11)

Uma alteração genética muito interessante é a mutação germinativa R337H, específica da população brasileira, indicando

que essa mutação teve origem num ancestral comum na maioria dos pacientes brasileiros com tumores adrenocorticais.⁽¹²⁾ Essa mutação foi identificada no gene *TP53* em 90% dos casos de carcinoma adrenocortical nas Regiões Sul e Sudeste do Brasil, especialmente em crianças,⁽¹³⁾ de forma isolada ou em associação com a LFS.⁽¹⁴⁾ Outras mutações têm sido estudadas na LFS, como as relacionadas aos genes *BRCA2* e *CHEK2*, que predis põem ao câncer de mama, porém ainda não se evidenciou associação com tumores adrenocorticais.⁽⁸⁾

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

A BWS é um dos distúrbios de crescimento pediátrico mais comuns, que afeta ambos os sexos em igual frequência, com prevalência entre 0,05 a 0,07 por 1.000 nascimentos. Não há consenso quanto a critérios diagnósticos, contudo, as características mais comuns da BWS são organomegalias, onfalocele, macroglossia, hemi-hipertrofia e presença de grandes células anormais (citomegalia) no córtex adrenal. No período neonatal, há alta incidência de hipoglicemias transitórias, a maioria das vezes com resolução

espontânea. Este tipo de manifestação pode não ser valorizado na infância, visto que há formas incompletas da BWS, bem como manifestações tardias de supercrescimento. Dentre as massas tumorais malignas encontradas na BWS, há maior prevalência de tumor de Wilms (nefroblastoma), hepatoblastoma, carcinoma adrenocortical, rabdomiossarcoma e neuroblastoma.⁽¹⁵⁾

É frequente o acometimento das glândulas adrenais (Tabela 1), principalmente na forma de doenças benignas (adenomas, cistos e hiperplasias do córtex adrenal), mas também são descritos carcinomas, alguns com hiperfunção hormonal.⁽⁷⁾ A etiologia da BWS é complexa, em razão do envolvimento de dois domínios do cromossomo 11p15.5, chamados regiões de controle de impressão gênica (*imprinting*), que regulam a expressão de genes de fatores de crescimento embrionário (*IGF2* e *H19*) e também de genes relacionados ao ciclo celular (*CDKN1C*, *KCNQ10T1* e *KCNQ1*). Há uma variedade de defeitos de *imprinting* parental, desde mutações pequenas até alterações cromossômicas identificáveis no cariótipo, proporcionando efeito aumentado do gene *IGF2* ativo (expresso pelo alelo paterno). É interessante salientar que a superexpressão da proteína IGF-2 e de seu receptor tem sido amplamente estudada como marcador tumoral de prognóstico no carcinoma adrenocortical esporádico, bem como potencial alvo farmacológico no tratamento anti-tumoral desse tipo de neoplasia.⁽⁶⁾ Em cerca de 15% dos casos de BWS, confirma-se uma síndrome tumoral familiar, com herança genética autossômica dominante, majoritariamente por mutações nos genes *CDKN1C* ou microdeleções em uma região de controle de *imprinting*.⁽¹⁵⁾ Estes defeitos, somados a alterações em outros genes prevalentes, correspondem a 80% dos casos já descritos.⁽¹⁶⁾

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

A NEM1 é uma doença caracterizada pela presença de tumores em duas ou mais glândulas endócrinas, além de multiplicidade de tumores dentro de um mesmo órgão, especialmente em paratireoides, adeno-hipófise e pâncreas neuroendócrino. Manifesta-se clinicamente até a quinta década de vida, com hiperparatireoidismo primário multifocal na maioria dos casos, tendo igual distribuição entre os sexos. É considerada familiar em cerca de 90% dos casos, quando pelo menos um parente de primeiro grau de um indivíduo com NEM1 apresenta no mínimo uma das características da doença.⁽¹⁷⁾ Apresenta uma herança autossômica dominante de alta penetrância, com risco de desenvolvimento de tumores endócrinos e não endócrinos, incluindo colagenomas, angiofibromas faciais e tumores adrenocorticais. O acometimento da glândula adrenal na NEM1 é descrito em cerca de 20 a 40% dos casos, com predomínio de hiperplasias não funcionantes e benignas; mas a detecção de lesões adrenais foi relatada em até 73% dos pacientes submetidos à ultrassonografia endoscópica, embora este não seja o método mais utilizado na prática clínica.^(7,18)

A patogênese dessa síndrome neoplásica segue o modelo clássico de 'dois hits' de carcinogênese do gene supressor tumoral *NEM1*.⁽¹⁹⁾ {Knudson, 1993 #1620; Marx, 1998 #1630; Marx, 1998 #1630} O primeiro *hit* é uma mutação heterozigótica ger-

minativa herdada dos parentes de primeiro grau ou desenvolvida no estágio embrionário e presente em todas as células ao nascimento. O segundo *hit* é uma mutação somática, que ocorre em células endócrinas predispostas, conferindo suscetibilidade para o desenvolvimento tumoral. O gene *NEM1*, localizado no cromossomo 11q13, produz a proteína *menin*, amplamente expressa nos tecidos endócrinos e não endócrinos, onde participa da regulação de diversos fatores de transcrição. Cerca de 50% das mutações já descritas para este gene alteram seu quadro de leitura (*frameshift*), 20% são mutações que determinam o término da transcrição (*nonsense*) e 10% impedem o processamento correto do RNA mensageiro (*splicing*).⁽²⁰⁾ Apesar das centenas de mutações germinativas já descritas, não existe correlação genótipo-fenótipo, e a etiologia da tumorigênese adrenal não parece ser um efeito direto da inativação do gene *MEN1*.

Síndrome de Gardner

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma doença autossômica dominante, primariamente associada com desenvolvimento de múltiplos pólipos adenomatosos no cólon antes da idade adulta, com aumento do risco de câncer colorretal. Historicamente, a combinação de PAF com manifestações extracolônicas define a síndrome de Gardner, com o desenvolvimento de osteomas, tumores desmóides, tumores no sistema nervoso central (meduloblastomas) e tumores adrenocorticais. Atualmente sabe-se que mutações germinativas em um único gene chamado *adenomatous polyposis coli* (*APC*) causam tanto a síndrome de Gardner quanto a PAF isolada, bem como sua forma atenuada (com manifestação colônica tardia).⁽²¹⁾

As massas adrenais são manifestações extraintestinais frequentes nesta síndrome, sendo duas ou quatro vezes mais comuns em portadores da PAF do que na população geral. A maioria dos casos é representada por adenomas não funcionantes do tipo incidentaloma (Tabela 1), havendo apresentações clínicas menos comuns que incluem síndrome de Cushing ou hiperaldosteronismo primário; do ponto de vista anatomopatológico, estão descritos achados mais raros de hiperplasia adrenocortical bilateral e de carcinomas adrenocorticais.⁽⁷⁾ Visto que a maior parte dos casos corresponde a massas adrenais não funcionantes, benignas e encontradas acidentalmente, não há protocolos estabelecidos para o rastreamento sistemático de lesão adrenal, a menos que o paciente apresente sinais clínicos sugestivos de alterações endócrinas.⁽²²⁾

Mutações no gene *APC* têm sido encontradas em até 85% dos tumores adrenocorticais associados à síndrome de Gardner. Esse gene regula expressão da betacatenina, uma proteína com função estrutural no tecido epitelial. Alterações genéticas na proteína *APC* levam à perda do antagonismo da via de sinalização Wnt/betacatenina, favorecendo o desenvolvimento de lesões benignas e malignas em diferentes órgãos. O acúmulo da betacatenina no citoplasma e no núcleo celular, secundário à mutação no *APC*, pode ser identificado por imunistoquímica no exame anatomopatológico do tumor adrenocortical. Ao contrário, nos tumores adrenais esporádicos (e, portanto, sem relação com a polipose familiar) com positividade para betacatenina, não há

alteração no gene *APC*, sendo encontradas mutações em outros genes da via Wnt/betacatenina.^(6,23)

Complexo de Carney e doença micronodular adrenocortical

O CNC é uma síndrome hereditária de neoplasias múltiplas, caracterizada por manchas pigmentadas na pele, nevos azuis, mixomas mucosos e cardíacos, schwannoma melanocítico psamomatoso e tumores de células de Sertoli calcificados.⁽²⁴⁾ As lesões pigmentares cutâneas são relatadas em mais de 80% dos pacientes constituindo um dos três critérios diagnósticos maiores para CNC. As lesões endócrinas envolvidas no CNC incluem neoplasia testicular, tumor hipofisário produtor de GH e de prolactina, câncer de tireoide e doença nodular pigmentada das adrenais (PPNAD, sigla do inglês *primary pigmented nodular adrenal disease*), sendo esta a manifestação endócrina mais frequente, uma variante da displasia ou hiperplasia micronodular adrenal independente de ACTH.⁽²⁴⁾

Na PPNAD, as adrenais podem se apresentar com tamanho reduzido e conter múltiplos pequenos nódulos pigmentares corticais com atrofia internodular, sendo a única causa de síndrome de Cushing na qual micronódulos pigmentares bilaterais são tipicamente visíveis em exame macroscópico do córtex adrenal.⁽²⁵⁾ Com distribuição bimodal, a maioria dos casos é diagnosticada na segunda e terceira décadas de vida, enquanto que alguns pacientes desenvolvem a doença durante a primeira infância. Caracteristicamente, pacientes portadores de PPNAD apresentam resposta paradoxal ao teste de supressão com dexametasona, verificada por meio da elevação de cortisol durante o teste diagnóstico.⁽²⁶⁾

O CNC é uma doença autossômica dominante heterogênea, associada a dois *loci* gênicos; em cerca de 60% dos pacientes são encontradas mutações inativadoras que codificam a subunidade regulatória tipo 1A da proteína quinase dependente de AMPc (PRKARIA), relacionada ao *locus* 17q22-24. O gene *PRKARIA* é considerado um supressor tumoral, sendo frequentemente descrita a perda do alelo selvagem.⁽²⁷⁾ Entre os pacientes com CNC e com síndrome de Cushing, a frequência da mutação desse gene alcança 80%. Um estudo de duas grandes famílias demonstrou que uma mutação no códon de iniciação da *PRKARIA* resulta num fenótipo específico com síndrome de Cushing leve.⁽²⁸⁾

HEREDITARIEDADE EM DOENÇAS ADRENOCORTICAIS

Hiperplasia adrenal congênita

A HAC é uma das mais comuns doenças autossômicas recessivas, na qual a manifestação clínica só ocorre quando o indivíduo herda um alelo mutante de cada genitor. Mais de 95% de todos os casos de HAC são causados por deficiência da enzima esteroide-21-hidroxilase codificada pelo gene *CYP21A2*, sendo infrequentes as deficiências de 11 β -hidroxilase, 17 α -hidroxilase, e 3 β -hidroxiesteroide-desidrogenase.⁽²⁹⁾ A gravidade dos sintomas clínicos varia de acordo com o nível de atividade da 21-hidroxilase residual, sendo que o alelo com a mutação mais branda

determina o fenótipo. Este pode variar desde uma forma grave de virilização e insuficiência adrenal com ou sem perda de sal (forma clássica), até apresentações clínicas mais brandas (forma não clássica) causadas por mutações que levam à diferentes graus de disfunção da atividade enzimática.⁽³⁰⁾

As alterações que causam deficiência enzimática são deleções do gene, grandes conversões gênicas ou, mais comumente, mutações pontuais, presentes em dois terços dos alelos mutados.⁽³¹⁾ A elevada incidência de heterozigotidade para mutações da enzima *CYP21*, que afeta cerca de 1 em cada 60 indivíduos da população caucasiana em geral, justifica-se pela presença do pseudogene altamente homólogo, *CYP21A1P*, que pode transferir mutações deletérias para o gene ativo *CYP21A2*.

Na HAC, sobretudo nas formas clássicas, os defeitos enzimáticos prejudicam a secreção de cortisol, e, por isso, há hipersecreção compensatória de ACTH resultando num aumento bilateral das adrenais com hipertrofia, hiperplasia e aumento na síntese de precursores de cortisol.⁽³¹⁾ Nas formas não clássicas, muito mais frequentes porém de menor gravidade, o fenótipo é muitas vezes semelhante ao da síndrome dos ovários policísticos.⁽³²⁾ Entre os pacientes com hiperplasia adrenal dependente de ACTH, há maior incidência de adenomas adrenais em relação à população geral, bem como de mielolipomas adrenais volumosos, principalmente nos pacientes com má aderência ao tratamento com glicocorticoides.⁽³³⁾ Ao contrário da hipótese de estimulação do crescimento dependente de ACTH e de outros fatores tróficos, a presença das mutações no gene *CYP21A2* não representa um mecanismo de destaque na tumorigênese adrenal.

Hiperplasia macronodular primária das adrenais

A hiperplasia macronodular adrenal primária é uma causa rara e insidiosa de síndrome de Cushing e de hiperaldosteronismo primário, que pode se apresentar de forma uni ou bilateral. Seu estudo tem despertado interesse nas duas últimas décadas, após ter sido demonstrada que sua secreção não é autônoma, mas que obedece ao estímulo fisiológico de hormônios endógenos sobre seus receptores acoplados à proteína G (GPCR, sigla do inglês *G-protein-coupled receptors*). Tais receptores, expressos de maneira aberrante no córtex adrenal, podem estimular a proliferação celular.^(4,34,35) Além disso, foi demonstrada secreção de ACTH no próprio tecido adrenal, a qual poderia controlar a síntese de cortisol, tornando inadequada a antiga denominação AIMAH (em inglês: *ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia*).^(36,37) Dessa, Além disso, em estudos de famílias com hiperplasia adrenal, têm sido detectados diversos casos de doença unilateral, tornando também inapropriada a designação “BMAH” utilizada para hiperplasia macronodular adrenal “bilateral”.^(36,38) Por isso, a terminologia atualmente proposta para esse tipo de doença utiliza a abreviatura PMAH (do inglês *primary macronodular adrenal hyperplasia*) para designar hiperplasia macronodular adrenal primária (Tabela 1), diferenciando-a da hiperplasia adrenal secundária ao excesso de ACTH observado na doença de Cushing, de origem hipofisária ou ectópica.⁽³⁸⁾

A grande parte dos casos de PMAH é diagnosticada entre 50 a 60 anos de idade, seja pela descoberta de incidentalomas adre-

nais por meio de exames de imagem, seja durante a investigação de hipercortisolismo ou hiperaldosteronismo primário.^(1,4) A prevalência exata dos casos hereditários ainda não é conhecida, porém há diferentes famílias de portadores, descritas na literatura. A principal forma de manifestação é a síndrome de Cushing subclínica, relacionada ao estímulo de diferentes GPCR no córtex adrenal; a expressão desses receptores é anormal, porém nenhuma mutação foi identificada até então. Por outro lado, foram encontradas mutações germinativas no novo gene *ARMC5* em até 50% de casos aparentemente esporádicos de PMAH. Estudos funcionais sugerem um papel do *ARMC5* como gene supressor tumoral e na regulação da expressão adrenal do receptor para ACTH e de enzimas da esteroidogênese. Além disso, há uma possível associação desse gene com o desenvolvimento de meningiomas em pacientes com PMAH.⁽³⁸⁾

Classicamente, o hiperaldosteronismo primário é descrito como causa de hipertensão hereditária independente de renina, podendo existir três subtipos de hiperaldosteronismo familiar, em sua maioria relacionados a hiperplasias macronodulares adrenais.⁽³⁹⁾ O tipo 1 é bastante raro, tem herança autossômica dominante, e se caracteriza por um hiperaldosteronismo supressível por glicocorticoide. Sua fisiopatologia é interessante, porque o tratamento com glicocorticoide é capaz de controlar a doença por impedir o estímulo do ACTH sobre a aldosterona sintetase, que é expressa a partir de um gene mutante quimérico, formado pela combinação de *CYP11B1* e *CYP11B2*. A genética do hiperaldosteronismo familiar do tipo 2 ainda não é conhecida, enquanto que novas formas da doença vêm sendo designadas como tipo 3, tais como a identificação de diferentes tipos de mutações germinativas no gene de canal de potássio *KCNJ5*.⁽³⁹⁾

CONCLUSÃO

Os tumores adrenocorticais e hiperplasias adrenais são doenças altamente prevalentes. No entanto, o reconhecimento de síndromes familiares pode ser difícil na prática clínica, devido à raridade das mesmas. A descoberta de genes responsáveis e possíveis associações com genes já descritos contribuem para o entendimento dos mecanismos de doença envolvidos e suas manifestações clínicas. Além disso, a identificação de mutações germinativas nas doenças familiares contribuem também para a descoberta de defeitos genéticos somáticos em tumores adrenais esporádicos. Com o avanço de pesquisas genético-epidemiológicas, a prevalência de cada uma das doenças abordadas será melhor estabelecida, permitindo ampliar estratégias diagnósticas e terapêuticas, oferecer aconselhamento genético aos familiares e direcionar as políticas públicas de assistência ao paciente.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos financiamentos advindos do programa Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Universidade Estadual de Londrina (PIBIC/CNPq/UEL) (R.A. Weidmann), do programa *Salary Grant* da *Fonds de Recherche du Québec-Santé* (I.Bourdeau) e do programa de produtividade em

pesquisa da Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná (T.L.Mazzuco).

REFERÊNCIAS

- Mazzuco TL, Bourdeau I, Lacroix A. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(3):203-10.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637-44.
- Latronico AC, Prando A. Tumores Adrenocorticais. In: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Associação Médica Brasileira. Conselho Brasileiro de Radiologia. Projeto Diretrizes [Internet]. São Paulo; 20 de junho de 2006. [citado 2015 Jan 21]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/39-Tumores.pdf
- Mazzuco TL, Grunenwald S, Lampron A, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant hormone receptors in primary aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2010;42(6):416-23.
- Muller M, Mazzuco TL, Martinie M, Bachelot I, Chabre O. Diagnosis of Cushing's syndrome: A retrospective evaluation of clinical practice. *Eur J Intern Med.* 2006;17(5):334-8.
- Lerario AM, Moraitis A, Hammer GD. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(1-2):67-84.
- Mazzuco TL, Durand J, Chapman A, Crespigio J, Bourdeau I. Genetic aspects of adrenocortical tumours and hyperplasias. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):1-10.
- Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Tinat J, Brugières L, Chompret A, Paillerets BB, Stopponnet D, Bonaiti-Pellié C, Frébourg T; French LFS Working Group. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet.* 2008;45(8):535-8.
- McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MH, Eeles RA, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(5):260-71.
- Herrmann LJ, Heinze B, Fassnacht M, Willenberg HS, Quinkler M, Reisch N, et al. TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):E476-85.
- Raymond VM, Else T, Everett JN, Long JM, Gruber SB, Hammer GD. Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E119-25.
- Pinto EM, Billerbeck AE, Villares MC, Domenice S, Mendonca BB, Latronico AC. Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(5):647-50.
- Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(16):9330-5.
- Giacomazzi J, Selistre SG, Rossi C, Alemar B, Santos-Silva P, Pereira FS, et al. Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome among children diagnosed with pediatric cancer in Southern Brazil. *Cancer.* 2013;119(24):4341-9.
- Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(1):8-14.

16. Soejima H, Higashimoto K. Epigenetic and genetic alterations of the imprinting disorder Beckwith-Wiedemann syndrome and related disorders. *J Hum Genet.* 2013;58(7):402-9.
17. Hoff AO, Hauache OM. [Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): clinical, biochemical and molecular diagnosis and treatment of the associated disturbances]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(5):735-46. Portuguese.
18. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):269-79.
19. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, Heppner C, Kim YS, Emmert-Buck MR, et al. Germline and somatic mutation of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Intern Med.* 1998;243(6):447-53.
20. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat.* 2008;29(1):22-32.
21. Hegde M, Ferber M, Mao R, Samowitz W, Ganguly A; Working Group of the American College of Medical Genetics (ACMG) Laboratory Quality. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med.* 2014;16(1):101-16.
22. Roos A, Groen EJ, van Beek AP. Cushing's syndrome due to unilateral multiple adrenal adenomas as an extraintestinal manifestation of familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(2):239.
23. Durand J, Lampron A, Mazzuco TL, Chapman A, Bourdeau I. Characterization of differential gene expression in adrenocortical tumors harboring beta-catenin (CTNNB1) mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):E1206-11.
24. Rothenbuhler A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(3):389-99.
25. Morin E, Mete O, Wasserman JD, Joshua AM, Asa SL, Ezzat S. Carney complex with adrenal cortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E202-6.
26. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, et al. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Ann Intern Med.* 1999;131(8):585-91.
27. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* 2000;26(1):89-92.
28. Bertherat J. Adrenocortical cancer in Carney complex: a paradigm of endocrine tumor progression or an association of genetic predisposing factors? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):387-90.
29. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1038:14-43.
30. Bachega TA, Brenha EM, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ, et al. Variable ACTH-stimulated 17-hydroxyprogesterone values in 21-hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):786-90.
31. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:190-7.
32. Pignatelli D. Non-classic adrenal hyperplasia due to the deficiency of 21-hydroxylase and its relation to polycystic ovarian syndrome. *Front Horm Res.* 2013;40:158-70.
33. Almeida MQ, Kaupert LC, Brito LP, Lerario AM, Mariani BM, Ribeiro M, et al. Increased expression of ACTH (MC2R) and androgen (AR) receptors in giant bilateral myelolipomas from patients with congenital adrenal hyperplasia. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:42.
34. Lacroix A, Bourdeau I, Lampron A, Mazzuco TL, Tremblay J, Hamet P. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(1):1-15.
35. Mazzuco TL, Chabre O, Feige JJ, Thomas M. Aberrant GPCR expression is a sufficient genetic event to trigger adrenocortical tumorigenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;265-266:23-8.
36. Lacroix A. Heredity and cortisol regulation in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2147-9.
37. Mazzuco TL, Thomas M, Martinie M, Cherradi N, Sturm N, Feige JJ, et al. Cellular and molecular abnormalities of a macronodular adrenal hyperplasia causing beta-blocker-sensitive Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(9):1452-62.
38. Fragoso MC, Alencar GA, Lerario AM, Bourdeau I, Almeida MQ, Mendonca BB, et al. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Endocrinol.* 2015;224(1):R31-43.
39. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. An update on novel mechanisms of primary aldosteronism. *J Endocrinol.* 2015;224(2):R63-77.

Lúpus eritematoso sistêmico e gravidez: uma revisão da literatura

Lupus erythematosus and pregnancy: a review of the literature

Laís Vieira da Silva¹, Luiza Helena Ribeiro¹

Recebido da Universidade 9 de Julho.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica, com envolvimento variável dos órgãos, principalmente pele e articulações, que afeta, predominantemente, mulheres jovens em idade reprodutiva associação do lúpus eritematoso sistêmico e gravidez é relativamente frequente, uma vez que não há diminuição da fertilidade nas pacientes. **OBJETIVOS:** Revisar as evidências disponíveis na literatura a cerca das situações clínicas e complicações que podem ocorrer durante o período gestacional de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, como a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF), a nefrite lúpica e o lúpus neonatal, a correlação entre a atividade do lúpus eritematoso sistêmico e a gravidez, além do uso de medicamentos no período da gestação. **MÉTODOS:** Foram utilizados banco de dados da Medline, Lilacs, Conchra-ne, Science Direct e PubMed, fazendo a seleção de artigos de revisão e estudos clínicos randomizados. Foram selecionados 23 artigos dos últimos 10 anos, sendo 21 na língua inglesa e 2 na língua portuguesa, seguindo a classificação Qualis (Capes): A1, A2 e B1. **RESULTADOS:** Estudos demonstraram a o impacto negativo da gravidez sobre a atividade da doença. Abortamento, natimorto, bebês pequenos para a idade gestacional, prematuridade e pré-eclâmpsia são as principais complicações que podem ocorrer na gestação de paciente com lúpus eritematoso sistêmico. As principais complicações relacionadas à Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide relatadas na literatura foram aborto fetal precoce, início precoce de pré-eclâmpsia, retardo do crescimento intrauterino, descolamento prematuro da placenta e parto prematuro. Em relação aos medicamentos, os estudos apontam para a necessidade do uso da aspirina e da heparina de baixo peso molecular para a profilaxia de complicações da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide na gravidez,

além do uso dos corticosteroides fluorados para o tratamento da doença em atividade. O uso da hidroxicloroquina em caso de atividade da doença durante a gestação também está indicado. Foram encontradas divergências quanto ao uso da azatioprina e da ciclofosfamida, havendo consenso quanto à contraindicação do metotrexato. **CONCLUSÃO:** A exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico ocorre principalmente quando a doença não está bem controlada, sendo importante o aconselhamento destas pacientes, para que a concepção ocorra apenas quando o lúpus eritematoso sistêmico estiver inativo por pelo menos seis meses. O lúpus A nefrite lúpica, o lúpus neonatal e Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide são condições que podem estar presentes em gestação de paciente com lúpus eritematoso sistêmico. A hidroxicloroquina não deve ser interrompida para que não haja exacerbação da doença. A maioria dos imunossuppressores, como o metotrexato e a ciclofosfamida, são contraindicados na gravidez.

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico; Nefrite lúpica; Anticorpos antifosfolípeos; Síndrome antifosfolípídica; Complicações na gravidez

ABSTRACT

INTRODUCTION: The systemic lupus erithematosus (SLE) is a autoimmune disease, chronic, with variable involvement of organs, especially skin and joints, which predominantly affects young women of reproductive age. The association of Systemic Lupus Erithematosus and pregnancy is relatively frequent, since there is no decrease in patients fertility. **GOALS:** Review the evidence in the literature about the clinical situations and complications that can occur during pregnancy in patients with Systemic Lupus Erithematosus, like the Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS), the lupus nephritis and the neonatal lupus, the correlation between the activity of lupus and pregnancy, besides the use of drugs in the period of gestation. **METHODS:** Were used database from Medline, Lilacs, Cochrane, Science Direct and PubMed, making the selection of review articles and randomized clinical trials. Twenty-three articles were select, published over the past 10 years, with 21 in the English language and 2 in Portuguese, following the Qualis classification (Capes): A1, A2 e B1. **RESULTS:** Most articles show a negative impact of pregnancy on the disease activity. Abortion, stillbirth, small babies for the gestational age, preterm birth and preeclampsia are the major complications that may occur in pregnant patients with Systemic Lupus Erithematosus. Major complications related to APS in the literature were early miscarriage, early

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

Data de submissão: 17/03/2015 – Data de aceite: 18/03/2015
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Luiza Helena Ribeiro
Uninove – Departamento de Ciências da Saúde/Medicina
Rua Vergueiro, 235/249
CEP: 01504-001 – São Paulo, SP, Brasil
Telefone: (11) 99267-8027
Email: luizahcr@hotmail.com

onset preeclampsia, intrauterine growth retardation, placental abruption and preterm delivery. Among medications used to treat Systemic Lupus Erythematosus and related diseases, aspirin and low molecular weight heparin may be used for the prophylaxis of complications of Antiphospholipid Antibody Syndrome and fluorinated corticosteroids for the treatment of disease activity. Hydroxychloroquine is also indicated to treat Systemic Lupus Erythematosus exacerbation during pregnancy. Differences were found, regarding the use of azathioprine and cyclophosphamide. However there is consensus regarding the contraindication of methotrexate. **CONCLUSIONS:** The exacerbation of Systemic Lupus Erythematosus occurs mainly when it is not well controlled. Being important the counseling of these patients that conception should occur at least after 6 months of inactivity. Nephritis, neonatal lupus and Antiphospholipid Antibody Syndrome are conditions that may be present in pregnant women with Systemic Lupus Erythematosus. Hydroxychloroquine should not be interrupted in order to prevent exacerbation of Systemic Lupus Erythematosus. The majority of immunosuppressive drugs such as cyclophosphamide and methotrexate, are contraindicated in pregnancy.

Keywords: Lupus erythematosus, systemic; Lupus nephritis; Antibodies, antiphospholipid; Antiphospholipid Syndrome; Pregnancy complications

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica, com envolvimento variável dos órgãos, acometendo principalmente pele e articulações, que afeta predominantemente mulheres jovens em idade reprodutiva.⁽¹⁻¹³⁾

O risco de desenvolver LES para uma mulher branca é de 1 em 700 com uma taxa de incidência nos Estados Unidos, de 1 em 2000. A incidência varia entre as populações e é cerca de duas a quatro vezes mais elevada em africanos, americanos e hispânicos.⁽¹⁴⁾

A etiologia do LES é desconhecida, apesar de várias observações sugerirem papel importante de fatores genéticos, virais, hormonais e ambientais, somados a alterações na regulação do sistema imune, que são secundárias à perda de auto tolerância aos antígenos próprios.^(10,15,16)

O perfil imunológico do paciente com LES se caracteriza por níveis elevados de anticorpos anti-nucleares, principalmente anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA (Ro) e anti-SSB (La)^(1,2,4-6,8,10,16). A formação excessiva desses auto-anticorpos decorre de alteração dos linfócitos B, ou de uma alteração das células T, que não atuam na regulação de linfócitos B, modificando o equilíbrio entre as funções supressoras e auxiliadoras.^(16,17)

Os auto-anticorpos são dirigidos principalmente contra o DNA, levando a formação de imunocomplexos, que se depositam nos tecidos e/ou ativam complemento, liberando fatores que induzem ao processo inflamatório, e causando as lesões em múltiplos órgãos.^(9,16)

A classificação de paciente com LES é definida pela presença de, no mínimo, quatro critérios clínicos e laboratoriais entre 11

alterações estabelecidas pelo ACR (em inglês: *American College of Rheumatology*), elaborados em 1982 e revisados em 1997 (Quadro 1).^(8,9,15,16)

A associação do LES e gravidez é relativamente frequente, uma vez que não há diminuição da fertilidade nas pacientes.^(3,4,18,19) A gravidez em pacientes com LES é potencialmente de alto risco, pois tanto o LES pode afetar o feto quanto a gravidez pode afetar a evolução da doença.^(1,2,6,8,13)

Estudos demonstraram uma correlação direta entre a atividade da doença e a gravidez, o que torna o manejo da doença difícil, devido a possíveis complicações fetais e maternas. No entanto, nos últimos anos, com o advento do atendimento clínico multidisciplinar houve melhora dos resultados obstétricos, com diminuição das complicações.^(4-6,11)

As complicações que tendem a ocorrer na gravidez de uma paciente com LES incluem o aumento da atividade da doença, pré-eclampsia, perda fetal, retardo do crescimento intrauterino e parto prematuro.^(10,20)

O LES pode estar associado à Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF). Condição relativamente frequente na gestação, caracterizada pela associação de fenômenos trombóticos e morbidade na grávida, na presença de anticorpos antifosfolípidos.^(4,21)

A identificação de pacientes com SAF é importante, uma vez que, o tratamento adequado durante a gravidez pode melhorar os resultados tanto para a mãe, quanto para o feto.^(4,5,11,21)

Além das complicações clínicas do lúpus na gravidez, o uso de medicamentos durante esse período também é delicado, uma vez que várias drogas são contraindicadas.^(4,8,11)

OBJETIVOS

Revisar as evidências disponíveis na literatura a cerca das situações clínicas e complicações que podem ocorrer durante o período gestacional de pacientes com LES.

Abordar situações clínicas mais comumente observadas no LES, relacionadas à gestação, como a SAF, a nefrite lúpica na gravidez e o lúpus neonatal. Será avaliada a correlação entre a atividade do LES e a gravidez, além do uso de medicamentos no período da gestação.

Quadro 1. Critérios de classificação do LES - *American College of Rheumatology* (ACR), 1997

Rash malar	Doença renal (proteinúria persistente, hematuria, cilindrúria)
Lesão discoide	Envolvimento do sistema nervoso central (convulsão, psicose)
Fotossensibilidade	Alterações hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia)
Úlceras orais	Alterações imunológicas: anti-DNA, anti-Sm, VDRL falso-positivo
Artrite	Fator antinúcleo positivo
Serosite (pleurite, pericardite)	

MÉTODOS

Foram utilizados banco de dados da Medline, Lilacs, Cochrane, Science Direct e PubMed, fazendo a seleção de artigos de revisão e estudos clínicos randomizados.

Inicialmente, foram selecionados artigos dos últimos cinco anos, como não foi encontrada a quantidade necessária, foram selecionados artigos dos últimos 10 anos.

Foram selecionados 21 artigos na língua inglesa e 2 artigos na língua portuguesa, seguindo a classificação Qualis (Capes): A1, A2 e B1. Foram utilizadas como palavras chave: lúpus, gravidez, nefrite lúpica, síndrome do anticorpo antifosfolípide e medicamentos.

REVISÃO DA LITERATURA

Atividade do LES na gravidez

A exacerbação do LES durante a gravidez é um tema amplamente discutido na literatura. A maioria dos estudos envolvendo gestantes com LES mostram um aumento na atividade da doença durante a gestação e no período pós-parto. No entanto outros estudos não encontraram tais diferenças quando compararam mulheres com LES grávidas e não grávidas.^(1-4,6,8,13,22)

O risco da exacerbação da doença parece ser maior quando o LES está em atividade no período de pelo menos 6 meses antecedentes à gravidez, sendo menor em mulheres com doença leve e bem controlada.^(1,4,5,10,13) Outros fatores de risco para a exacerbação do lúpus na incluem a descontinuação da terapia antimálica, história de atividade aumentada do lúpus anos antes da gravidez e a presença de glomerulonefrite ativa no momento da concepção.^(1,4,11,13) A falta de controle da doença também parece ter efeitos prejudiciais sobre a gravidez.⁽⁴⁾ Felizmente, a piora da atividade da doença não costuma ser severa; a maioria dos estudos reportam acometimento de pele, articulações e presença de sintomas constitucionais.^(1,5,6,10,13,22)

O aumento da atividade do LES pode ocorrer durante toda a gestação ou após meses do seu final.^(1,4,8,10,13) Contudo, alguns estudos prospectivos recentes relatam uma baixa percentagem de exacerbação no terceiro trimestre da gravidez.⁽¹³⁾ Mas, como o tempo de exacerbação é imprevisível, seguimento regular é indicado durante a gravidez e no período pós-parto.⁽⁴⁾

Da mesma forma que a gestação pode causar aumento da atividade do LES, a mesma pode ser afetada pela atividade da doença.

Cerca de 20% das gestações de mulheres com LES vão resultar em abortamento ou natimorto.^(1,11) Os dois fatores de risco mais importantes para a perda gestacional são o aumento da atividade do LES e SAF. O aumento da atividade no início da gestação é mais perigoso, aumentando o risco de interrupção da gravidez.⁽¹⁾

O risco de parto prematuro é estimado em 33% de todas as gestações com LES, sendo que a ruptura prematura das membranas é uma causa importante de partos prematuros entre essas pacientes.^(1,2,5) A maioria dos nascimentos prematuros são espontâneos, no entanto uma proporção significativa deles são induzidos para proteger a saúde da mãe ou do bebê.

As mulheres grávidas com LES estão ainda sob maior risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Entre as gestantes

com LES, estudos de coorte mostram que a taxa de pré-eclâmpsia varia de 13% a 35%.⁽¹⁾

Muitas vezes é difícil a distinção entre a atividade do LES e alterações fisiológicas da gravidez ou mesmo entre outras complicações na gravidez.^(4,6,11) Algumas manifestações clínicas típicas da gravidez podem simular alguns sintomas da doença ativa como artralgias, mialgias, eritema malar e nas palmas da mão, perda de cabelo, edema de face, mãos e membros inferiores, anemia e trombocitopenia leve.^(10,11,13,22)

Testes laboratoriais podem ajudar a distinguir a exacerbação do LES de complicações da gravidez. São mais sugestivos de atividade do lúpus o aumento de anticorpos anti-DNA, Coombs direto positivo, presença de hematúria e a presença de anticorpos anti-plaquetário com trombocitopenia. A queda dos níveis séricos de C3 e C4, mesmo na faixa normal, também sugere uma atividade do lúpus durante a gravidez.^(8,13)

Acredita-se que a melhor prevenção para as crises de LES durante a gravidez é o atraso da concepção até que a doença esteja em remissão por pelo menos 6 meses.^(1,3,4,11,13) Algumas situações específicas são consideradas contraindicações para a concepção em pacientes com LES (Quadro 2).

Síndrome do anticorpo antifosfolípide

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela existência de trombozes venosas e arteriais, na presença de anticorpos antifosfolípidos (aPL), caracterizada por elevada taxa de morbidade na gravidez (aborto, mortes fetais, partos prematuros).^(4,21) (Quadro 3)

Quadro 2. Contraindicações para a gravidez em pacientes com LES

Hipertensão pulmonar grave (PAP sistólica estimada >50mmHg ou sintomática).
Insuficiência cardíaca.
Doença pulmonar restritiva grave Insuficiência renal crônica moderada/grave (depuração de creatinina no soro inferior a 50ml/min).
Corticoterapia de alta dose (acima 25 a 30mg de prednisona por dia).
Agravamento da doença nos últimos 6 meses.
Pré-eclâmpsia grave ou Síndrome HELLP anterior, apesar da terapêutica com aspirina e heparina.

Fonte: Andreoli et al.⁽⁴⁾

Quadro 3. Critérios de classificação para Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide obstétrica- Sydney 2004

- 1) Uma ou mais mortes inexplicáveis de fetos morfológicamente normais em ou além da 10ª semana de gestação.
- 2) Um ou mais partos prematuros de neonatos morfológicamente normais antes da 34ª semana de gestação por causa de eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave, ou características reconhecidas de insuficiência placentária.
- 3) Três ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicáveis antes da 10ª semana de gestação, com anormalidades maternas anatômicas ou hormonais e causas cromossômicas paternas e maternas excluídas.

Fonte: Andreoli et al.⁽⁴⁾

Aproximadamente 30 a 40% das mulheres com LES têm anticorpos antifosfolípides.⁽⁵⁾ No entanto, a SAF pode ser encontrada em pacientes sem evidência clínica ou laboratorial de outra condição autoimune (SAF primária).^(4,5) Anticorpos antifosfolípides também podem ser encontrados em outras doenças autoimunes, e ocasionalmente em infecções, doenças malignas, ou em resposta a algumas drogas.⁽⁴⁾

A presença de anticorpos antifosfolípides é reconhecida como um fator de risco independente para trombofilia e é umas das principais causas de perda adquirida da gravidez.⁽⁴⁾

O termo anticorpo antifosfolípide engloba um grupo heterogêneo de anticorpos como o anticoagulante Lúpico (LAC), anticorpos anticardiolipina (ACL) e anticorpos anti-b2-glicoproteína 1 (anti-b2GPI).^(4,21) Positividade combinada para ACL e LAC apresenta-se como um fator de mal prognóstico, aumentando o risco de complicações.⁽¹¹⁾

Trombose e infarto placentário foram relatados em gestantes com anticorpos antifosfolípides. Entretanto mecanismos não trombóticos podem ser explicados pelo efeito direto do anticorpo anti-b2GPI em componentes da placenta.^(4,5)

Em gestações de pacientes com SAF há um aumento da incidência de perda ou aborto fetal precoce, início precoce de pré-eclâmpsia, retardo do crescimento intrauterino (RCIU), descolamento prematuro da placenta e parto prematuro.^(4,5,11,21)

A síndrome HELLP também tem sido relatada em gestações de mulheres com SAF, sendo o tempo de início da HELLP mais precoce do que na população obstétrica em geral, ocorrendo mais frequentemente no segundo trimestre.⁽⁴⁾

A presença desses anticorpos na circulação fetal não parece ser nociva, uma vez que a passagem transplacentária de anticorpos antifosfolípides maternos geralmente não produz qualquer complicação trombótica no recém-nascido. Entretanto, as evidências quanto a isso ainda são insuficientes, pois existem apenas estudos de relatos de caso disponíveis na literatura.^(4,5)

A atribuição de abortos recorrentes primários à SAF implica a exclusão de outras causas possíveis, como as anormalidades cromossômicas, que representam mais da metade das perdas embrionárias esporádicas. Outros possíveis fatores de confusão são anomalias uterinas, insuficiência da fase lútea, infecções do colo do útero, e disfunções de hormônio da tireóide.⁽⁴⁾ Desse modo, todas essas possíveis condições devem ser cuidadosamente consideradas na investigação diagnóstica dos pacientes com abortos recorrentes com APL positivo.

O prognóstico da gravidez em pacientes com SAF tem melhorado ao longo das últimas duas décadas, devido à abordagem eficiente de uma equipe multidisciplinar.⁽⁴⁾

O objetivo do tratamento da SAF durante a gravidez é reduzir ou eliminar o risco de complicações tromboembólicas, reduzindo o risco de complicações obstétricas. A profilaxia começa com a identificação de fatores de risco maternos, incluindo trombose prévia, aborto prévio, doenças crônicas, idade materna, e a coexistência de clínica LES ou outras doenças autoimunes sistêmicas.⁽⁴⁾

Os medicamentos mais usados para a profilaxia de complicações na gravidez em mulheres com SAF são baixas doses de aspirina e de heparina de baixo peso molecular.^(4,5,11) A imuno-

globulina intravenosa (IVIG) também pode ser usada durante a gravidez, geralmente em conjunto com aspirina e heparina de baixa dose, especialmente em mulheres com complicações obstétricas passadas ou perda de gravidez recorrente durante o tratamento com heparina.⁽⁵⁾ No entanto, alguns autores acreditam que imunoglobulinas intravenosas são apropriadas apenas para poucos pacientes que não respondem à heparina e aspirina em combinação.⁽²⁾

Em pacientes com SAF e LES, as recomendações de tratamento dependem de acontecimentos anteriores na mãe. Em mulheres com história de perda fetal sem trombose, dose baixa de aspirina (100-160 mg/d) deve ser administrada. A história de trombose indica a necessidade de heparina em doses terapêuticas.^(2,4,5)

Em mulheres com história de perda fetal durante o segundo ou terceiro trimestre, ou de três abortos documentados no primeiro trimestre com níveis moderados ou altos de IgG, anticorpos anticardiolipina ou anticoagulante lúpico, heparina deve ser administrada em uma dose de 15.000U/d por via subcutânea em duas doses divididas ou enoxaparina nas doses profiláticas altas (40mg/d, por via subcutânea). A administração concomitante de baixa dose de aspirina (100-160mg/d) é recomendada.⁽²⁾

Alguns autores recomendam a continuação da terapia com aspirina durante o parto. No entanto, os anestesiólogos têm bastante cautela diante desta estratégia, devido ao maior risco de sangramento.⁽²⁾

Deve ser realizada suplementação de cálcio e vitamina D rotineiramente como profilaxia da perda de massa óssea induzida pela heparina. Após o parto, um antagonista de vitamina K por via oral deve ser substituído pela heparina se o paciente estava em tratamento anticoagulante antes da gravidez.⁽²⁾

Nefrite lúpica

A nefrite lúpica pode aparecer pela primeira vez durante a gestação, no período pós-parto ou no período pós-aborto.⁽⁸⁾ Esta condição é um desafio clínico, principalmente quando ocorre associada à gravidez.⁽¹¹⁾

O risco de nefrite durante a gravidez é de 4 a 30%.^(1,10) Mulheres com história de nefrite lúpica leve tem 20 a 30% de chance de recaída durante a gravidez.^(1,13)

Existem dois diferentes riscos durante a gravidez de mulheres com LES e doença renal. Primeiramente, a gravidez pode apresentar efeitos deletérios sobre a função renal, provocando a progressão acelerada para doença renal em estágio final.⁽¹⁰⁾ E em segundo lugar, podem surgir complicações maternas e fetais nessas gestações como abortamento e parto prematuro, retardo do crescimento intrauterino (RCIU), pré-eclâmpsia sobreposta, e aumento da atividade do LES.⁽¹⁾

Em estudos de coorte de pacientes com história de nefrite lúpica, antes da gravidez, as taxas de aborto variam de 8% a 36%.^(1,10,21) Em pacientes com nefrite ativa na gravidez, as taxas de perda fetal podem chegar a até 52%.^(1,10)

No entanto, a história de nefrite lúpica não é uma contraindicação à gestação, principalmente se a concepção ocorre quando a nefrite estiver em remissão há pelo menos seis meses, o que reduz os riscos de complicações durante esse período.⁽¹¹⁾

Assim, as mulheres com nefrite lúpica podem ter gestações bem sucedidas, embora apresentem maior risco de aborto, devendo ser acompanhadas de perto e aconselhadas apropriadamente, tendo em conta a elevada probabilidade de complicações maternas e fetais.^(8,11)

Uma questão a ser considerada no caso de gestação de paciente com nefrite lúpica é a diferenciação entre esta condição e a pré-eclampsia, uma vez que ambos apresentam aumento da proteinúria, hipertensão, edema de membros inferiores, deterioração da função renal, e trombocitopenia.^(10,11,21) Essas duas condições clínicas podem ainda coexistir, uma vez que as mulheres com doença renal têm um risco maior de complicações hipertensivas durante a gravidez.^(11,21)

São indícios de nefrite lúpica apresenta o aumento no título de anticorpos anti-DNA, baixos níveis de complemento, evidência clínica de exacerbação do LES em outros órgãos e sendimento urinário ativo.^(10,11)

A abordagem da nefrite lúpica ativa durante a gravidez também é uma situação conflitante durante a gravidez. A maioria das drogas imunossupressoras, com exceção de azatioprina, ciclosporina e tacrolimus, são contraindicadas durante a gravidez, tornando-se difícil o tratamento. Além disso, drogas utilizadas para o tratamento da proteinúria como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os antagonistas dos receptores da angiotensina também não podem ser utilizados durante a gravidez, devido ao risco de insuficiência renal e oligoâmnio.⁽¹¹⁾

Lúpus neonatal

O Lúpus Neonatal é uma complicação que pode ocorrer em recém-nascidos de mães com ou sem LES que apresentam teste positivo para anticorpos anti-SSA (Ro) e/ou anti-SSB (La).^(2,4,5,8,10,11,21) Esses anticorpos podem ganhar a circulação fetal durante o transporte ativo de IgG através da placenta que acontece entre 16 e 30 semanas de gestação, e afetar o bebê de várias formas, com diferentes graus de severidade.^(4,11,21) Resultados de estudos experimentais mostram que, além da presença dos anticorpos acima citados, fatores ambientais (infecções), fatores genéticos fetais (genes de susceptibilidade de HLA ou outros genes) e características da circulação feto placentária também podem contribuir para o desenvolvimento do lúpus neonatal.⁽²⁾

A forma benigna do lúpus neonatal inclui manifestações cutâneas que se desenvolvem dentro de 3 meses após o nascimento, com predominância em áreas expostas. Essas lesões podem desaparecer espontaneamente no prazo de 6 meses (quando os anticorpos maternos desaparecem da circulação fetal) sem sequelas ou com cicatrizes mínimas, mas podem deixar cicatrizes atróficas ou telangiectasia.^(2,4,5,8,10)

Menos frequentemente, pode ocorrer trombocitopenia transitória ou citólise hepática, que, embora sejam complicações mais graves, apresentam resolução rápida e as crianças são geralmente assintomáticas.^(2,4,5,8,21)

A forma mais grave de LN é o bloqueio cardíaco congênito, ocorrendo em 2% das crianças nascidas de mães com anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, apresentando taxa de recorrência

de 12-20%.^(2,4,5,8,11,21) Menos frequentemente podem ocorrer outras cardiopatias fatais, como fibroelastose endocárdica, cardiomiopatia dilatada, ou insuficiência cardíaca intrauterina com hidropisia fetal.^(2,4)

O diagnóstico intrauterino precoce e correto é essencial para o tratamento. Inicialmente é importante distinguir o bloqueio cardíaco congênito completo (3º grau), que não é reversível, do incompleto, que é potencialmente reversível (espontaneamente ou com o tratamento). Atualmente, a recomendação é realizar ecocardiogramas seriados pelo menos a cada duas semanas (de preferência uma vez por semana) a partir de 16 a 25 semanas de gestação (período de maior passagem transplacentária de anticorpos maternos).^(4,5,8,11)

O tratamento com corticosteroides fluorados (dexametasona e betametasona), os únicos que atravessam a placenta, é recomendado atualmente nos casos de diagnóstico precoce do bloqueio cardíaco congênito incompleto.^(4,11)

A decisão de administrar tais esteroides, geralmente em doses elevadas (pelo menos 4mg de dexametasona por dia) devem ser analisados criteriosamente, devido aos possíveis efeitos colaterais tanto para o feto (restrição do crescimento intrauterino e oligoidrâmnio) quanto para a mãe (infecções, osteoporose, osteonecrose, diabetes).^(4,5)

No caso da prevenção de reincidência do bloqueio cardíaco congênito, alguns relatos de casos recomendam o uso de imunoglobulina intravenosa entre 12 e 24 semanas de gestação, uma vez que a inibe a transferência dos anticorpos anti-Ro/La através da placenta e a sua subsequente deposição no coração fetal.^(4,5) No entanto, dois estudos prospectivos multicêntricos não conseguiram encontrar qualquer benefício na infusão de baixas doses de IVIG como terapia profilática para a recorrência de bloqueio cardíaco congênito.^(4,11)

Um estudo de caso-controle sugeriu um efeito protetor da hidroxiquina no desenvolvimento de manifestações cardíacas em crianças com lúpus neonatal nascidos de mães com lúpus e anticorpos anti-Ro/anti-La.^(10,11)

Tratamento do LES na gravidez

O tratamento deve ser adaptado às necessidades de cada paciente e na ausência de alterações clínicas, o tratamento não deve ser modificado de forma rotineira². Um dos problemas no acompanhamento da gravidez de pacientes com LES é escolher o medicamento certo para tratar a mãe sem prejudicar o feto. Infelizmente, a maioria das informações sobre a segurança da droga em mulheres grávidas vem de relatos de caso.^(4,11)

Acredita-se que a melhor prevenção para o aumento da atividade do LES durante a gravidez é o atraso da concepção até a doença esteja em repouso por pelo menos 6 meses. No entanto, isso nem sempre é possível. Assim, a continuação de medicamentos durante a gravidez ajuda a prevenir crises de LES.⁽¹⁾

Muitas mulheres com LES tomam hidroxiquina (HCQ) antes da gravidez. Trata-se de um medicamento muito bem tolerado, com menor perfil de efeitos colaterais do que qualquer outro medicamento disponível para o tratamento do LES.⁽¹⁾

Um painel composto por 29 pesquisadores internacionais especialistas acompanhamento de mulheres com LES, recomenda a continuação do HCQ durante a gravidez. Estudos envolvendo mais de 300 gestações expostas a HCQ para o tratamento de doenças auto-imunes, não demonstraram nenhuma elevação de anomalias fetais identificadas.^(1,4)

Estudos tem demonstrado aumento da atividade da doença nas mulheres que interromperam o uso da HCQ durante a gestação quando comparada as que mantiveram o uso.^(1,13,24,25) Dessa forma o uso de antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) não deve ser interrompido no período pré-concepcional ou durante o período de gravidez.^(1,2,4,10,11)

Corticosteróides, com a exceção dos compostos fluorados (dexametasona e betametasona), são, em sua maioria, inativados por enzimas placentárias (menos de 10% da droga atravessa a placenta), de modo que a exposição para o feto é praticamente nula. No entanto, eles podem causar complicações maternas e obstétricas de alto risco quando utilizados em excesso, incluindo diabetes materna, hipertensão, pré-eclampsia, ruptura prematura da membrana, nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer.^(1,4,8,10,11,13)

Atividade leve do LES pode ser tratada com dose baixa de prednisona (inferior a 20 mg / d) conforme necessário. Os efeitos colaterais dos corticosteróides de baixa dosagem incluem aumento do risco para hipertensão e diabetes.^(1,4,10)

Atividade moderada a grave do LES durante a gravidez pode ser tratada com doses mais elevadas de corticosteróides orais ou pulsos de esteróides por via intravenosa, associado ou não a azatioprina, ciclosporina, tacrolimus ou imunoglobulina intravenosa.^(1,4,8,10,11)

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) podem ser utilizados durante o final do primeiro trimestre e durante o segundo trimestre. No entanto, estudos encontraram aumento do risco de aborto precoce em mulheres que tomam AINEs próximo ao momento da concepção, podendo interferir na implantação e circulação placentária.^(1,4) No terceiro trimestre aumenta o risco de prolongar o trabalho de parto, de promover o fechamento prematuro do canal arterial e aumenta o risco para oligodrâmnio.^(1,4,8,11,13)

Outra opção para o tratamento na metade da gravidez é a imunoglobulina intravenosa, que pode ser particularmente útil no controle hematológico e de doença renal. Existem vários relatos do uso de imunoglobulina para evitar aborto recorrente.^(1,13)

O início do uso de azatioprina na metade da gravidez devido à reativação do LES pode ser arriscado. Na Universidade Johns Hopkins um estudo de coorte mostrou um aumento no número de abortos entre as mulheres que usaram a azatioprina para o tratamento de sintomas clínicos moderados a grave.⁽¹⁾ Com base nesses dados, os autores contra indicaram o início da medicação no período da gravidez, embora recomendaram a continuação do tratamento durante a gestação nas mulheres que necessitavam do medicamento antes da concepção para o tratamento do LES.⁽¹⁾

Em contrapartida, devido a alguns resultados desfavoráveis ao uso da azatioprina, alguns autores recomendam o uso desse medicamento somente se o benefício superar o risco.⁽⁴⁾

A ciclofosfamida não é recomendada, a não ser em casos graves, quando todas as outras opções estão esgotadas, pois parece

haver um risco elevado, tanto para anomalias fetais quanto para abortamento.^(1,4,10) Alguns autores recomendam que a concepção deva ser adiada por pelo menos até 3 meses após a interrupção da ciclofosfamida, devido ao seu efeito mutagênico.⁽⁴⁾

O metotrexato é um medicamento amplamente utilizado no tratamento do LES, principalmente nas manifestações cutâneas e articulares. No entanto, trata-se de um fármaco teratogênico, e por isso contraindicado durante a gravidez, devendo ser interrompido por pelo menos 3 meses (preferencialmente 6 meses) antes de uma gravidez planejada.^(4,13)

CONCLUSÃO

A exacerbação do LES durante ou após a gravidez ocorre principalmente quando a doença não está bem controlada, provocando aumento do risco de complicações. Portanto, é importante o aconselhamento destas pacientes, para que a concepção ocorra apenas quando o LES estiver inativo por pelo menos seis meses. Encorajando aquelas com LES quiescente.

Assim com a gravidez pode apresentar um impacto negativo sobre o LES, este pode causar complicações na gravidez, como abortos e prematuridade.

A nefrite lúpica, o lúpus neonatal e a SAF são condições que podem estar presentes em gestação de paciente com LES. Tais condições clínicas precisam ser devidamente tratadas devido ao aumento do risco de complicações, como os abortos; e no caso do lúpus neonatal, o bloqueio cardíaco congênito.

A maioria dos imunossupressores está contraindicada durante a gestação, o que dificulta a abordagem terapêutica quando a doença está em atividade durante a gestação.

Desse modo, um planejamento antes da concepção, juntamente com a presença de uma equipe experiente e multidisciplinar acompanhando a gravidez faz com que haja melhora dos resultados obstétricos maternos e fetais, com diminuição das complicações.

REFERÊNCIAS

1. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(2):237-52.
2. Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine.* 2004;71(3):178-82.
3. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1897-904.
4. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojcono A, Motta M, et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J197-J208.
5. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(4):685-94.
6. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun Rev.* 2002;1(6):354-9.
7. Østensen M, Villiger PM, Förger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(6-7):A437-46.

8. Dhar JP, Sokol RJ. Lupus and pregnancy: complex yet manageable. *Clin Med Res.* 2006;4(4):310-21.
9. Ayache DC, Costa IP. Personality disorders in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(5):313-8.
10. Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(10):639-53.
11. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41(6):672-8.
12. Kiss E, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;101(2):129-34.
13. Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 3: iii9-iii12.
14. Warren JB, Silver RM. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2004;31(2):345-72.
15. Ferreira M, Salgueiro AB, Estrada J, Ramos J, Ventura L, Vale MC, Barata D, et al. [Lupus Eritematosus]. *Acta Med Port.* 2008;21(2):199-204. Portuguese.
16. Moreira C, Pinheiro GR, Marques Neto JF, editores. *Reumatologia Essencial.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
17. Björkander S, Bremme K, Persson JO, van Vollenhoven RF, Sverremark-Ekström E, Holmlund U. Pregnancy-associated inflammatory markers are elevated in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Cytokine.* 2012;59(2):392-9.
18. Carvalheiras G, Vita P, Marta S, Trovão R, Farinha F, Braga J, et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):302-6.
19. Quintero MV, Lanna CD. Doenças reumáticas e gravidez. In: Carvalho, MA, Lanna CC, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento.* 4ª ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014. p. 485-504
20. Dhar JP, Essenmacher LM, Ager JW, Sokol RJ. Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1444-55. Comment in: *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1494; author reply 1495.
21. Kong NC. Pregnancy of a lupus patient-a challenge to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):268-72.
22. Olesinska M, Więsik-Szewczyk E, Chwalińska-Sadowska H. [Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy]. *Pol Arch Med Wewn.* 2007;117 (7):312-6. Polish.
23. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2060-8.
24. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001;10(6):401-4.
25. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3640-7.

A bioética e os cuidados de fim da vida

Bioethics and end of life care

Maria de Lourdes Feitosa Lima¹, Sérgio Tavares de Almeida¹, Rodrigo Siqueira-Batista³

Recebido da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

O crescente envelhecimento populacional e o aumento da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis têm contribuído para o incremento do adoecimento por condições graves e incuráveis, tornando necessário o oferecimento de bons cuidados de fim de vida para as pessoas, aspecto que precisa ser pensado em termos técnicos e bioéticos. Assim, o objetivo do presente artigo foi discutir, criticamente, aspectos atuais dos problemas bioéticos atinentes ao fim de vida, explorando especialmente os conceitos de distanásia, ortotanásia, eutanásia, suicídio assistido, limitação consentida de tratamento, cuidados paliativos e diretivas antecipadas, em relação à argumentação ética sustentada em termos dos princípios de sacralidade da vida humana e de respeito à autonomia das pessoas. A discussão dos aspectos atuais e a construção de uma mínima caixa de ferramentas bioéticas, para a abordagem das questões pontuadas, tornam-se essenciais para todo e qualquer profissional de saúde que atue com enfermos em processo de morrer, de modo a permitir um passamento digno, o que pressupõe o acolhimento dos desejos da pessoa, sem imposições baseadas na técnica e/ou no paternalismo.

Descritores: Bioética; Assistência terminal; Ética; Atitude frente à morte; Doente terminal

ABSTRACT

Steadily increasing non-transmittable chronic diseases in aging populations are resulting in more patients with serious, incurable conditions, with rising needs for good end-of-life care for these cases requiring careful thought in technical and bioethical terms. The purpose of this paper was thus to present a critical discussion of current aspects of bioethical problems related to the end of life, particularly the concepts of dysthanasia, orthothanasia, euthanasia, assisted suicide, pre-set treatment boundaries, palliative care and advance directives or living wills, in terms of ethical arguments grounded on the principles of the sacredness of human life and respect for personal autonomy. A discussion of current aspects and the construction of a basic bioethical toolbox for addressing specific issues have become essential for all healthcare practitioners assisting patients engaged in the process of dying, in order to offer them decent deaths. This assumes that personal wishes will be followed, without impositions based on techniques and/or paternalism.

Keywords: Bioethics; Terminal care; Ethics; Attitude to death; Terminally Ill

INTRODUÇÃO

O nascimento e a morte dos seres humanos não são simples ocorrências naturais, mas referem-se a um mundo no qual aparecem e do qual partem indivíduos singulares, entes únicos, impermutáveis e irrepetíveis.

H. Arendt

O homem e a mulher são, dentre todos os seres vivos, os únicos a possuírem consciência de sua própria finitude, o que estabelece um contexto bastante problemático e paradoxal:^(1,2) apesar de a morte fazer parte do ciclo biológico de todo vivente, o medo do desconhecido e a perspectiva de extinção tornam a temática um domínio de abordagem extremamente árida.⁽³⁾ Elias considerou que é parte da tarefa da sociedade tornar o passamento dos seres humanos – quando “chegada a hora” – o mais fácil e agradável possível para aquele que parte, para aqueles próximos que ficam e para aqueles que cuidam.⁽⁴⁾

Sem dúvida, a sociedade mantém-se, muitas vezes, em silêncio sobre isso,⁽⁴⁾ o que se agrava em uma esfera de paulatino envelhecimento populacional, somado às mudanças no perfil epidemiológico de adoecimento. No Brasil, iniciou-se, na década de 1960, a transição epidemiológica, descrevendo-se a redução da morbidade por doenças infecciosas e parasitárias e o aumento por enfermidades crônicas não transmissíveis (mormente aquelas do aparelho circulatório e as neoplasias) e por causas exter-

1. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil.

Data de submissão: 30/12/2013 – Data de aceite: 08/01/2014

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Maria de Lourdes Feitosa Lima
Praça Cruz Vermelha, 23, 6º andar – Centro
CEP: 20230-130 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil

E-mail: loulima@gmail.com

O presente artigo compõe a dissertação de mestrado de Maria de Lourdes Feitosa Lima, intitulada *Bioética e o fim da vida*: o debate sobre a tomada de decisão, às portas do infinito, defendida no Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, em associação ampla das instituições Universidade Federal do Rio de Janeiro, Fundação Oswaldo Cruz, Universidade do Estado do Rio de Janeiro e Universidade Federal Fluminense.

nas (como acidentes e violência).⁽⁵⁾ Nesse contexto, atualmente, considera-se o câncer um problema de saúde pública mundial, afligindo países desenvolvidos e em desenvolvimento. Segundo projeções da Organização Mundial da Saúde (OMS), prevê-se que, no ano de 2030, a incidência mundial de câncer será de 27 milhões de casos novos e que ocorrerão 17 milhões de mortes pela doença.⁽⁵⁾ As estimativas para o Brasil, no ano de 2013, apontam para 518.510 casos novos. É a segunda causa de mortalidade, seguindo-se às doenças do aparelho circulatório. Assim, a prevenção e o controle da condição mórbida têm se mostrado extremamente importantes, pois o aumento crescente de casos novos significará, muito provavelmente, o aprofundamento do desequilíbrio entre a oferta de bons serviços e as necessidades dos enfermos – ou seja, disparidade entre acesso e demanda – resultando que mais pessoas morrerão prematuramente de câncer.⁽⁵⁾ Outrossim, torna-se premente a reestruturação dos serviços do sistema público de saúde para o atendimento das crescentes demandas. Ademais, ampliam-se as complexas questões relacionadas à tomada de decisão no fim de vida – tendo em vista que muitos dos enfermos evoluirão, por questões da própria condição mórbida, para um inexorável processo de morrer –, destacando-se as dimensões técnica e ética do cuidado.

As escolhas bioéticas (públicas e privadas) envolvem usualmente os sujeitos, as famílias e os profissionais de saúde, o que requer a clara delimitação dos problemas éticos, em termos dos conceitos e das teorias aplicáveis ao processo de morrer. Dísparas questões têm sido propostas no campo dos cuidados de fim de vida, incluindo a atenção aos enfermos com câncer e com outras graves e incuráveis moléstias crônicas não transmissíveis, tais como: (1) Cabe ao paciente escolher como irá findar sua existência?; (2) Qual o lugar da família e dos profissionais de saúde nesse processo?; (3) Quais os limites para a intervenção terapêutica?

As opções diante de uma condição mórbida crônica e terminal poderão ser abordadas em termos de cuidados paliativos, da distanásia, da ortotanásia, da eutanásia/do suicídio assistido, da limitação consentida de tratamento (LCT) e das diretivas antecipadas da vontade (as quais podem ser formalizadas pelo testamento vital), destacando-se a relevância da informação verdadeira e da clareza da linguagem, ou seja, sem jargões técnicos, para o entendimento dos envolvidos. Desta feita, com base nessas breves considerações, o objetivo do presente artigo foi discutir criticamente os aspectos atuais desses conceitos bioéticos, tomando como ponto de partida a argumentação em termos dos princípios de sacralidade da vida (PSV) e de respeito à autonomia das pessoas (PRA).

A Bioética e o debate moral sobre o fim da vida: sacralidade da vida e respeito à autonomia

A palavra “bioética” é formada pelos termos *bíos* e *ethiké*, ambos de origem grega.⁽⁶⁾ *Bíos*, vocábulo delimitado conceitualmente desde Aristóteles, que diz respeito à vida prática/política do homem, opondo-se a *zoé* – a mera vida biológica (orgânica). Já *ethiké* vem de *ethos*, palavra articulada à ideia de moral ou de costume (relacionados aos hábitos existentes e socialmente aceitos) ou caráter/virtude (aplicado ao cidadão). Destaca-se, ainda, a significação

mais antiga – e, quiçá, originária – de *ethos* como guarida ou abrigo, primeiro dos animais não humanos e depois dos seres humanos. Em linhas gerais pode-se delimitar *ethiké* como sinônimo de teorização, tematização ou ciência (*episteme*) do *ethos*.⁽⁶⁾

Em termos conceituais – evidentemente articuláveis à composição do vocábulo, com os termos *bíos* e *ethiké* – a Bioética apresenta, provavelmente, tantas definições quanto o número de teóricos que se preocuparam em dizer o que a mesma é. Optou-se, nesse texto, pela definição de Kottow:⁽⁷⁾

[Por bioética entende-se] o conjunto de conceitos, argumentos e normas que valorizam e legitimam eticamente os atos humanos [cujos] efeitos afetam profunda e irreversivelmente, de maneira real ou potencial, os sistemas vivos.⁽⁷⁾

Trata-se, por um lado, de um conceito ampliado para além do domínio biomédico – albergando o paradigma biotecnocientífico e as práticas biotecnológicas para outros seres vivos e suas ações sobre o meio ambiente – e, por outro lado, capaz de delimitar os elementos que devem ser concernentes à análise moral do agir humano.⁽⁷⁾ Ademais, pode ser ponderado, com Gracia⁽⁸⁾, que a “*bioética tem de auxiliar os profissionais de saúde a refletir sobre os fins de sua atividade*”. Destaca-se, ainda, que, diante das transformações da medicina ocidental, torna-se essencial que profissionais e usuários do sistema de saúde (ou seus representantes legais) assumam as respectivas responsabilidades ante as questões de valor ligadas à gestão da vida e do corpo, da saúde e da doença.⁽⁸⁾

A ordem de problemas abordáveis na esfera da Bioética é bastante ampla, o que pode ser pressentido a partir do próprio conceito apresentado.⁽⁹⁾ O que está em pauta, neste manuscrito, são os aspectos concernentes ao final da vida, temática que tem sido abordada tradicionalmente, em termos éticos, a partir de dois princípios: o PSV – no caso, da vida humana – e o PRA. É importante demarcar bem a ideia de princípio, para o que se pode recorrer a Beauchamps e Childress:⁽¹⁰⁾ “[...] *os princípios são especialmente evocados apenas para auxiliar no desenvolvimento de diretrizes para a ação*”.⁽¹⁰⁾ Em outra passagem da obra, os autores comentam que “*os princípios (e coisas do gênero) nos orientam para certas formas de comportamento; porém, por si mesmos, eles não resolvem conflitos de princípios*”.⁽¹⁰⁾

Além disso, pode-se conjecturar que:

[...] os princípios funcionam como regras, talvez como regra geral, que dirige o interessado a uma abordagem particular para a solução de um problema. Mesmo não sendo fundamentais, os princípios são, pelo menos, úteis. Esses princípios também funcionam para indicar as fontes de áreas particulares de direitos e obrigações morais. Nesse sentido, são *princípios*: indicam a fonte, o começo, o início ou as origens de áreas particulares da vida moral.⁽¹¹⁾

A partir do PSV, entendido como:

[...] princípio que impõe o dever absoluto de respeitar os finalismos biológicos próprios do corpo humano. Nesse sentido, o princípio pressupõe uma concepção da biologia que sublinha o caráter teleológico intrínseco dos processos vitais e afirma que, graças à razão, a pessoa pode conhecer tais finalismos [que são substancialmente dois: auto conservação e reprodução] e reconhecer o dever absoluto de respeitá-los.⁽¹²⁾

Presume-se um dever absoluto de respeitar os processos teleológicos e naturais, nos quais a interferência irreversível (para lembrar a definição de Kottow) é considerada imoral. A tradição religiosa judaico-cristã inscreve o PSV no âmbito divino; nessa perspectiva, segundo a vontade de Deus, a vida é uma dádiva, um bem concedido à criatura humana – daí seu estatuto sagrado.⁽¹³⁾ A vida sagrada não deve ser interrompida nem por vontade do seu titular, ou seja, a existência é considerada digna independentemente das condições em que se apresenta.⁽¹⁴⁾

Mori⁽¹⁴⁾ afirma que o processo de secularização da cultura ocidental e os avanços técnicos dos últimos anos dificultam a diferenciação entre “natural” e “artificial”, entre “matar” e “deixar morrer”. Tais movimentos, acrescidos da ampliação do conceito de “saúde” para além do componente biológico, culminaram com a elaboração de conjecturas sobre a insuficiência da ordem natural como base suficiente e adequada para o estabelecimento da norma moral. Esse é um dos contextos que explica o enfraquecimento do dever absoluto, representado no PSV, em prol da centralidade do PRA no debate bioético contemporâneo.^(14,15)

O relatório Belmont, elaborado pela *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*, externando a preocupação com os sujeitos frente aos abusos das pesquisas clínicas, apresentou três princípios bioéticos básicos: beneficência, justiça e respeito às pessoas (autonomia). Esse último possui duas premissas éticas: todas as pessoas devem ser tratadas como agentes autônomos; todas as pessoas com autonomia diminuída devem ser protegidas.⁽¹⁰⁾ O relatório compreendia que a pessoa autônoma seria aquela capaz de deliberar sobre seus objetivos pessoais e agir segundo a orientação de suas próprias deliberações. Desde essa perspectiva, o princípio de respeito às pessoas originou procedimentos práticos: necessidade de consentimento informado e tomada de decisões por substituição, quando a pessoa tem sua autonomia reduzida (sendo incompetente ou incapaz).⁽¹⁰⁾

O PRA surgiu como instrumento legítimo na resolução de conflitos morais na biomedicina, especialmente a partir da publicação do livro *Princípios de ética biomédica*, por dois autores implicados na elaboração do Relatório Belmont, Beauchamps e Childress.⁽¹⁰⁾ Nas primeiras edições, o PRA era apresentado como princípio da autonomia e, posteriormente, passou a ser denominado “respeito à autonomia das pessoas”.⁽¹⁰⁾ De um modo geral, as decisões são consideradas autônomas se forem resultado da deliberação e da vontade individual, a partir do processo de informação e esclarecimento sobre diagnósticos, tratamentos, riscos, benefícios, danos possíveis e prognósticos, essencialmente nas atividades de cuidado à saúde e de investigação nas pesquisas, envolvendo seres humanos.⁽¹⁰⁾

Apesar da formulação recente do PRA, em termos da práxis no âmbito biomédico, o conceito de autonomia tem uma longa história. Sua concepção originária remete ao pensamento grego antigo, em referência ao autogoverno da cidade-estado grega (*pólis*).⁽¹⁶⁾ Na Idade Moderna passa a ser dirigida ao indivíduo, em consequência das transformações culturais vivenciadas pelas sociedades ocidentais, com especial destaque para o humanismo, alcançando a plena aplicação, no âmbito moral, com Kant,⁽¹⁷⁾ sob a forma de imperativo categórico: “Age de

tal modo que a máxima de tua vontade possa valer sempre como princípio de uma legislação universal”.⁽¹⁸⁾ Destaca-se, ainda com Kant, que a autonomia é o próprio fundamento da moral: sendo a vontade autônoma aquela do ser racional que age *por dever*, pelo puro respeito pela lei moral, e não de acordo com o dever meramente legal.⁽¹⁹⁾

Kottow⁽²⁰⁾ apresenta, em seu texto *Enseñandolas paradojas de la autonomia*, a relevância das limitações impostas pelo âmbito biológico para o pleno exercício da autonomia, na medida em que ser autônomo significa estar organizado em uma unidade psicofísica, cuja vontade pode ser plenamente manifesta, quando o corpo funciona bem; mas, se essa unidade oferecer restrições, como debilidade, cansaço, senilidade ou doença, a autodeterminação estará comprometida.⁽²¹⁾ As limitações à autonomia também se exprimem no ângulo da assimétrica relação médico-paciente, tendo em vista que o médico é dotado de saber técnico, o que compromete ainda mais as possibilidades de autodeterminação do enfermo, na medida em que o ponto de vista do profissional costuma ter importante papel no processo de tomada de decisão.⁽²⁰⁾

Em muitos dos problemas analisados à luz da Bioética, há marcante tensão entre a aplicação do PSV e do PRA. Tal cenário se acentua, sobremaneira, nos extremos da vida humana, ou seja, no “vir-a-ser” (nascimento) e no “deixar-de-ser” (morte).⁽¹⁹⁾

Principais problemas bioéticos do fim da vida

A morte, tradicionalmente, possuía um caráter público – ou seja, o passamento de alguém era um acontecimento social, visível, com a participação da comunidade, incluindo as crianças.^(22,23) Para Elias, a modificação do comportamento social com relação à morte, entre os séculos XVIII e o XX, foi resultado do processo civilizador; de fato, com a modernidade chegaram novas formas de organização da vida social, uma nova disposição dos ambientes urbanos, a separação dos lugares da casa e do trabalho.⁽⁴⁾ Deve ser destacado, nesse âmbito, o papel do hospital, local que passou a “seducir” o processo de morrer, o qual se transformou em acontecimento invisível – “conduzido” pela medicina – e institucionalizado, o que concorreu para torná-lo um tabu.^(16,17) Assim, doentes da modernidade morrem no hospital, porque se tornou inconveniente morrer em casa:

Na maior parte dos casos, aliás, o moribundo já perdeu a consciência há muito tempo. A morte foi decomposta, segmentada numa série de pequenas fases, das quais não sabemos, em definitivo, qual é a morte verdadeira, se aquela em que se perdeu a consciência ou aquela em que cessou a respiração [...]. Todas estas pequenas mortes silenciosas substituíram e anularam a grande ação dramática da morte, e já ninguém tem a força ou a paciência de esperar durante semanas um momento que perdeu uma parte do seu sentido.⁽²³⁾

No século XX, a prática médica é racionalizada e permeada pela biotecnociência, contexto no qual a morte passou a ser um processo inscrito em regras e rotinas institucionais.⁽²¹⁾ As influências da evolução tecnológica tiveram marcante influência no conceito de morte, mormente durante a década de 1960.⁽²⁴⁾ No período anterior, o óbito era definido pela cessação da res-

piração e da parada cardíaca; assim, os testes para seu diagnóstico eram a palpação do pulso, e a ausculta do coração e dos pulmões. A partir dos avanços das técnicas de reanimação e do surgimento dos transplantes, o critério deixa de ser apenas a parada cardiorrespiratória.^(25,26) De fato, a utilização de respiradores artificiais e de fármacos vasoativos, dentre outras medidas, tornou possível a manutenção de alguns sistemas fisiológicos em “funcionamento”, o que permite que órgãos e tecidos sejam utilizados em transplantes, desde que haja definição, por parâmetros científicos, da morte encefálica.⁽²⁶⁾

No Brasil o Congresso Nacional a partir da lei 9.434 de 4 de fevereiro de 1997,⁽²⁷⁾ que dispõe sobre a retirada de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e de tratamento, definiu os critérios de morte encefálica, tal qual o explicitado na Resolução Conselho Federal de Medicina (CFM) 1.480/97⁽²⁸⁾: “considerando a parada total e irreversível das funções encefálicas equivale à morte, conforme critérios já bem estabelecidos pela comunidade científica mundial”.

Os elementos acima assinalados, com destaque para o alcance obtido pela biotecnologia, somados às questões atinentes à formação médica, mormente na perspectiva de se encarar a morte como inimigo a ser vencido, estão entre os aspectos que corroboram a emergência de problemas éticos no domínio dos cuidados de fim de vida, os quais podem ser apresentados em conceitos como distanásia, ortotanásia, eutanásia e suicídio assistido, cuidados paliativos, LCT e diretivas antecipadas, conforme se ponderará a seguir.

Distanásia

A distanásia é o prolongamento do processo de morrer de um paciente com doença terminal, levando a uma morte agônica, lenta e com sofrimento.⁽²⁹⁾ É resultado da ação ou da intervenção médica em que não se atinge a beneficência, ainda que a mesma seja empregada como argumento favorável à prática, considerando-se, com grande frequência, somente a manutenção da vida biológica e olvidando-se o sofrimento do indivíduo. A obstinação terapêutica é a atitude dos profissionais da área da saúde dirigida à luta desenfreada contra a morte – como se fosse possível curá-la!⁽³⁰⁾ – ao passo que o tratamento fútil diz respeito ao emprego do arsenal biotecnológico e de métodos desproporcionais, ou seja, que não resultarão em melhora ou benefício para o doente, algumas vezes trazendo malefício,^(29,30) com o intento de ‘manter a vida’. Ambos os termos estão profundamente relacionados com o conceito de distanásia.

Muitas vezes, em nome do PSV, os profissionais da área da saúde buscam vencer a doença e a morte, o que acaba por se tornar uma tortura para os enfermos.⁽²⁹⁾ É importante comentar que a distanásia, compreendida em termos do PSV, é frequentemente relacionada à herança hipocrática, em respeito [supostamente...] ao princípio da beneficência.⁽³⁰⁾ De outro modo, é possível um contexto no qual o desejo do enfermo seja a manutenção da vida até os limites do possível, o que pode produzir um processo de morrer doloroso e sofrido, ou seja, a distanásia, mas, nesse caso, em atenção à decisão do próprio sujeito.

Ortotanásia

O conceito de ortotanásia, bastante empregado no Brasil, faz referência à morte “correta” e no “seu tempo certo”, sem apressá-la por meio da eutanásia ou adiá-la pela distanásia.⁽²⁹⁾ A ortotanásia está apresentada nas resoluções do CFM 1.805/2006⁽³¹⁾ e 1.995/2012⁽³²⁾, as quais procuram estabelecer os deveres do médico diante da doença terminal. Assim:

A ortotanásia permite ao doente que já entrou na fase final da sua doença, e àqueles que o cercam, enfrentar seu destino com certa tranquilidade porque, nesta perspectiva a morte não é uma doença a curar, mas sim algo que faz parte da vida. Uma vez aceito este fato que a cultura ocidental moderna tende a esconder e a negar, abre-se a possibilidade de trabalhar com as pessoas a distinção entre curar e cuidar, entre manter a vida – quando isto for o procedimento correto – e permitir que a pessoa morra – quando sua hora chegou.⁽³³⁾

A resolução CFM 1.805/2006,⁽³¹⁾ sobre a terminalidade da vida, está em consonância com o PRA, de modo que o médico, desde que autorizado pelo paciente ou por seu responsável legal, dado o necessário esclarecimento sobre as modalidades terapêuticas adequadas para cada situação, pode limitar ou suspender tratamentos exagerados e desnecessários que prolonguem a vida do doente em fase terminal de enfermidade grave e incurável.⁽³¹⁾ Essa decisão deve ser registrada no prontuário, sendo assegurado ao doente, ou a seu representante legal, o direito de solicitar uma segunda opinião médica.⁽³¹⁾ O paciente deve ainda receber todos os cuidados necessários para aliviar os sinais e os sintomas que levam ao sofrimento, assegurada a assistência integral, o conforto físico, psíquico, social e espiritual, inclusive o direito à alta hospitalar.⁽³¹⁾

A despeito dessas conjecturas e do uso na literatura, o conceito de ortotanásia mostra-se impreciso, na medida em que se pode indagar sobre qual é o tempo certo para morrer.

Eutanásia e suicídio assistido

O termo eutanásia (boa morte)⁽³⁰⁾ originou-se do grego, tendo sido utilizado pela primeira vez pelo historiador latino Suetônio, no século II d.C., quando da descrição da morte “suave” do imperador Augusto.⁽³⁰⁾ Contemporaneamente, a eutanásia é definida em um sentido mais amplo⁽²¹⁾ como “a abreviação do processo de morrer de um enfermo, por ação ou não-ação, com o objetivo último de aliviar um grande e insuportável sofrimento”.⁽²¹⁾ O suicídio assistido se refere aos contextos nos quais há ajuda para o autoextermínio do enfermo, a pedido do mesmo, ou seja, nesse caso é o próprio paciente que realiza o ato, embora necessite ajuda para tal mister.⁽¹⁷⁾ De um dado ponto de vista, há genuína proximidade entre suicídio assistido e eutanásia – na verdade, conjectura-se mesmo que o primeiro seja um *caso* da segunda, na medida em que, para ambos, o objetivo é aliviar o sofrimento extremo de um enfermo sem perspectiva de cura.

Em relação à argumentação bioética sobre a eutanásia/o suicídio assistido, pode ser destacado o seguinte: PSV é o grande esteio para a argumentação contrária à prática da eutanásia, uma

vez que a vida teria, segundo esse princípio, um valor absoluto, não podendo ser interrompida nem pela vontade tácita de seu titular;⁽¹⁷⁾ PRA é empregado para justificar a eutanásia, pois cabe ao sujeito autônomo tomar decisões durante toda sua vida, incluindo a forma pela qual esta deve terminar principalmente em um contexto de padecimento ocasionado por doença incurável; assim, o exercício da autonomia garantiria o direito a cada pessoa para dispor de sua vida segundo a própria vontade, garantindo assim uma “boa morte”.⁽²¹⁾

O debate sobre a eutanásia e o suicídio assistido tem se amplificado nas sociedades democráticas contemporâneas, na dependência principalmentedos seguintes fatores: transformações trazidas pela incorporação da Bioética para as discussões de âmbito prático no cuidado à saúde; repercussão de casos reais noticiados mundialmente,⁽¹⁷⁾ tais como Karen Ann Quillan, Diane-Quill, Ramon San Pedro, Vicent Humbert e Jack Kevorkian, dentre outros; a aprovação de leis, em diferentes países, descriminalizando a eutanásia, como no caso da Holanda,^(17,26,34-36) e o suicídio medicamente assistido, como no caso dos Estados Unidos (alguns Estados, como Oregon, por exemplo),^(17,26,34,35,37) de modo articulável ao PRA. As repercussões desse estado de coisas vêm sendo percebidas, particularmente, nas artes (principalmente no cinema),⁽³⁸⁾ com destaque para filmes como *Mar adentro*⁽³⁹⁾, *Menina de ouro*⁽⁴⁰⁾ e *As invasões bárbaras*⁽⁴¹⁾, dentre outros.

Cuidados paliativos

Segundo a OMS,⁽⁴²⁾ os cuidados paliativos:

[...] consistem na assistência promovida por uma equipe multidisciplinar, que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus familiares, diante de uma doença que ameaça a vida, por meio da prevenção e alívio do sofrimento, da identificação precoce, avaliação impecável e tratamento da dor e demais sintomas físicos, sociais, psicológicos e espirituais.

Mesmo sendo preconizado, pela OMS, como a quarta diretriz do Programa de Controle do Câncer, associado à prevenção, à detecção precoce e ao tratamento,^(42,43) sua presença na realidade brasileira ainda é bastante tímida, pela inexistência de uma rede de atenção estruturada no Sistema Único de Saúde (SUS) e na saúde suplementar.

Em nível mundial, o *International Observatory on End of Life Care* (IOELC) publicou livro⁽⁴⁴⁾ elaborado no Reino Unido. Identificou-se, em 234 países, a existência ou não de serviços de cuidados paliativos, estabelecendo-se a seguinte classificação:⁽⁴⁴⁾ Grupo IV, corresponde a 35 países possuem os serviços e política estruturada para sua provisão; Grupo III, corresponde a 80 países, com existência de serviços isolados (Brasil dentre eles, atualmente com cerca de 40 serviços e nenhuma iniciativa oficial); Grupo II, corresponde a 41 países não possuem serviços estruturados, mas iniciaram estratégias de capacitação profissional e formação de equipes e Grupo I, corresponde a 78 países que não possuem serviços.

É importante destacar que, segundo a OMS, os cuidados paliativos tornam-se necessários nos locais onde há alta proporção

de pessoas com doença avançada e poucas chances de cura.⁽⁴²⁾ Dados do INCA demonstram que mais de 50% dos seus pacientes, na admissão para tratamento, possuem estado avançado da enfermidade, o que já reduz a possibilidade de tratamento curativo.⁽⁴⁵⁾

Na prática oncológica, existe dificuldade quanto à transição do tratamento curativo para o paliativo, o que é denominado usualmente momento de “ruptura”, tanto na perspectiva dos profissionais da saúde quando dos pacientes/familiares.⁽⁴³⁾ Esse ponto é particularmente problemático no Brasil, uma vez que, diferentemente da realidade estadunidense e europeia, o SUS não oferece ao paciente e à família opção de escolha entre os dois tratamentos, havendo também poucos serviços especializados destinados à oferta de bons cuidados paliativos.

Alguns autores, como Kovácks⁽²⁶⁾ e Pessini⁽²⁹⁾, aproximam os conceitos de ortotanásia e cuidados paliativos, pois ambos tendem a compreender a morte como processo natural, evitando a distanásia e buscando aliviar a dor e os sintomas do doente de maneira integral. O respeito à autonomia do enfermo é um aspecto muito relevante em ambos, ainda que possam se divisar limites ao mesmo. Deve ser destacado que os cuidados paliativos estendem o cuidado à família – durante todo o tratamento paliativo, incluindo o luto, além de incluir a atenção psicológica e espiritual aos envolvidos.

Limitação consentida de tratamento

As resoluções CFM 1.805/2006⁽³¹⁾ e 1995/2012⁽³²⁾ abrem a possibilidade para a LCT em pacientes com doenças consideradas terminais. Há, também, a modalidade de recusa ao tratamento, exemplificada pelo não início, ou pela não continuidade, de algum tratamento médico após a decisão do enfermo, a qual pode ser uma opção dos pacientes ou dos seus responsáveis legais, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).⁽⁴⁶⁾

Dentre as práticas concernentes à LCT encontram-se: a retirada do suporte vital (RSV), a qual é caracterizada como a suspensão de mecanismos artificiais de manutenção da vida, como hidratação e alimentação artificiais; e a não oferta de suporte vital (NSV), o que implica na abstenção dos elementos já descritos anteriormente e nas ordens de não ressuscitação (ONR).^(32,47,48)

Diretivas antecipadas

A resolução CFM 1.995/2012⁽³²⁾ dispõe sobre as diretivas antecipadas caracterizadas como:

[...] o conjunto de desejos, prévia e expressamente manifestados pelo paciente, sobre cuidados e tratamentos que quer ou não receber no momento em que estiver incapacitado de expressar, livre e autonomamente sua vontade.

Em caso da impossibilidade de o enfermo se expressar de maneira livre, o médico levará em conta as diretivas antecipadas⁽⁴⁸⁾ ou as ponderações de um representante legal, permitindo, assim, que sua vontade seja cumprida. As condutas adotadas devem ser registradas no prontuário.⁽³²⁾

É importante ressaltar, igualmente, que o § 3º da resolução CFM 1.995/2012, explicita que “*as diretivas antecipadas do paciente prevalecerão sobre qualquer outro parecer não médico, inclusive sobre os desejos dos familiares*”.⁽³²⁾

As duas resoluções CFM 1.805/2006⁽³¹⁾ e 1.995/2012⁽³²⁾ são avanços substantivos em termos dos cuidados de fim de vida, minimizando a ocorrência de ações que possam desrespeitar a autonomia do paciente, especialmente em um contexto de prolongamento da vida contra a vontade do mesmo; ademais, ambas fornecem diretrizes de como o profissional deve agir quando estiver diante de situação irreversível da doença terminal.⁽⁴⁹⁾

Considerações finais

Os profissionais de saúde que se dedicam ao cuidado de pessoas com doença crônica e em final de vida têm enfrentado díspares problemas de natureza bioética em sua prática diária. Nesse contexto, devem ser consideradas especialmente: a utilização da tecnologia para prolongar a vida; a suspensão de terapias consideradas desnecessárias ou fúteis; o envelhecimento das populações; e a escassez de recursos. Tais aspectos podem ser debatidos à luz dos conceitos de distanásia, ortotanásia, eutanásia e suicídio assistido, cuidados paliativos, LCT e diretivas antecipadas.

A discussão dessas questões e a aquisição de uma mínima caixa de ferramentas, no sentido adotado por Wittgenstein⁽⁵⁰⁾ bioéticas para a abordagem dos problemas – aspectos pontuados no presente artigo – torna-se essencial para todo e qualquer profissional da saúde que atue com enfermos em processo de morrer, de modo a permitir um passamento digno, o que pressupõe o acolhimento dos desejos da pessoa, sem imposições baseadas na técnica e/ou no paternalismo.

Contribuições dos autores

MLF Lima desenhou o presente artigo – sob a orientação de STA Rego e de R Siqueira-Batista – e redigiu a primeira versão do mesmo. A revisão final do texto foi realizada por todos os autores.

REFERÊNCIAS

- Arendt H. A condição humana. Rio de Janeiro: Forense Universitária; 2010.
- Johansson J. The time of death's badness. *J Med Philos.* 2012; 37(5):464-79.
- Disilvestro R. The ghost in the machine is the elephant in the room: souls, death, and harm at the end of life. *J Med Philos.* 2012;37(5):480-502.
- Elias N. A solidão dos moribundos. Rio de Janeiro: Zahar; 2001.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
- Schramm FR. Bioética da proteção: ferramenta válida para enfrentar problemas morais na era da globalização. *Rev Bioética.* 2008;16(1):11-23.
- Kottow M. Introducción a la bioética. Santiago de Chile: Universitaria; 1995.
- Gracia D. Pensar a bioética: metas e desafios. São Paulo: Loyola; 2010.
- Motta LC, Vidal SV, Siqueira-Batista R. Bioética: afinal, o que é isto? *Rev Soc Bras Clin Med.* 2012;10(5):431-9.
- Beauchamp TL, Childress JF. Princípios de ética biomédica. São Paulo: Loyola; 2002.
- Engelhardt Jr HT. Fundamentos da bioética. São Paulo: Loyola; 2008.
- Mori M. A moralidade do aborto: sacralidade da vida e o novo papel da mulher. Brasília(DF): Universidade de Brasília; 1997.
- Esteves AP, Gomes AP, Schramm FR, Siqueira-Batista R. Abortion in cases of intra uterine malformation incompatible with life: ethical debate in the light of laic compassion and the bioethics of protection. *Diversitates [Internet].* 2012 [cited 2014 Jun 21];4(2): 54-65. Available from: http://diversitatesjournal.files.wordpress.com/2012/12/diversitates_4_n-2_artigo-4.pdf
- Mori M. Bioética: sua natureza e história. Humanidades [Internet]. 1994 [citado 2013 Jan 21];9(4):332-41. Disponível em: http://www.anis.org.br/cd01/comum/textoposgraduacao/pos-graduacao_texto_07_mori_port.pdf
- McCormick AJ. Self-determination, the right to die, and culture: a literature review. *Soc Work.* 2011;56(2):119-28.
- Pessini L, Barchifontaine CP. Bioética: do principialismo à busca de uma perspectiva latino-americana. In: Costa SI, Garrafa V, Oselka G, organizadores. Iniciação à Bioética. Brasília (DF): Conselho Federal de Medicina; 1998. p. 81-98.
- Siqueira-Batista R, Schramm FR. Conversações sobre a “boa morte”: o debate bioético acerca da eutanásia. *Cad Saúde Pública.* 2005;21(1):111-9.
- Kant I. Crítica da razão prática. São Paulo: Martin Claret; 2003.
- Siqueira-Batista R, Schramm FR. Bioética e neurociências: variações sobre o tema dos paradoxos da autonomia. In: Esperidião AV. Neurociências: diálogos e interseções. Rio de Janeiro: Rúbio; 2013. p.473-87.
- Kottow M. Enseñando las paradojas de la autonomía. *Rev Bras Educ Med.* 2000; 24(3):40-5.
- Siqueira-Batista R, Schramm FR. A eutanásia e os paradoxos da autonomia. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2008;13(1):207-21.
- Rego S, Palácios M, Siqueira-Batista R. Bioética para profissionais da saúde. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2009. Coleção Temas em Saúde.
- Ariès P. História da morte no ocidente. Rio de Janeiro: Ediouro; 2003.
- Diniz D, Guilhem D. O que é bioética. São Paulo: Brasiliense; 2002.
- Lima C. Do conceito ao diagnóstico sobre morte: controvérsias e dilemas éticos. *Rev Soc Port Med Int [Internet].* 2005 [citado 2014 Jul 27];12(1):6-10. Disponível em: http://www.spmi.pt/revista/vol12/vol12_n1_2005_06-10.pdf
- Kovács, MJ. Bioética nas questões da vida e da morte. *Psicologia USP.* 2003; 14(2):115-67.
- Congresso Nacional. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante, e dá outras providências [Internet]. Brasília (DF): Congresso Nacional; 1997. [citado 2013 Nov 21]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9434.htm
- Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM nº 1.480/1997 de 8 de agosto de 1997. Dispõe sobre a caracterização de morte encefálica [Internet]. Brasília (DF): CFM; 1997. [citado 2013 Set 15]. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/1997/1480_1997.htm
- Pessini L. Distanásia: até quando prolongar a vida? São Paulo: Loyola; 2007.
- Siqueira-Batista R, Schramm FR. Eutanásia: pelas veredas da morte e da autonomia. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2004; 9(1):31-41.
- Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM nº 1.805/2006 de 9 de novembro de 2006. Na fase terminal de enfermidades graves e incuráveis é permitido ao médico limitar

- ou suspender procedimentos e tratamentos que prolonguem a vida do doente, garantindo-lhe os cuidados necessário para aliviar os sintomas que levam ao sofrimento, na perspectiva de uma assistência integral [Internet]. Brasília (DF): CFM; 2006. [citado 2012 Mar 19]. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2007/111_2007.htm
32. Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM nº 1.995/2012 de 9 de agosto de 2012. Dispõe sobre as diretivas antecipadas de vontade dos pacientes [Internet]. Brasília (DF): CFM; 2012. [citado 2013 Jun 21]. Disponível em: http://www.bioetica.ufrgs.br/1995_2012.pdf
33. Martin LM. Eutanásia e distanásia. In: Costa SI, Garrafa V, Oselka G, organizadores. Iniciação à Bioética. Brasília (DF): Conselho Federal de Medicina; 1998. p. 171-92.
34. Fortes PA. A prevenção da distanásia nas legislações brasileira e francesa. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(3):195-7.
35. Nunes R. Proposta sobre suspensão e abstenção de tratamento em doentes terminais. *Rev Bioética*. 2009;17(1):29-39.
36. Onwuteaka-Philipsen BD, Brinkman-Stoppelenburg A, Penning C, de Jong-Krul GJ, van Delden JJ, van der Heide A. Trends in end-of-life practices before and after the enactment of the euthanasia law in the Netherlands from 1990 to 2010: a repeated cross-sectional survey. *Lancet*. 2012;380(9845):908-15.
37. Díez-Fernández JA. Autonomía del paciente y deberes del médico en el proyecto de ley andaluza de “muerte digna”. *Cuad Bioet*. 2010;21(71):51-60.
38. Alárcon AC, Aguirre CM. Interés del cine en docencia médica y el final de la vida. In: Rocha AC, Alárcon WA, editores. *Cine y medicina en el final de la vida*. San Sebastián, España: Sociedade Vasca de Cuidados Paliativos; 2006. p. 20-32.
39. *Mar Adentro* [filme]. Direção de Alejandro Amenábar. Espanha-Itália-França. 21th Century Fox-Fine Line Features; 2004.125 min. Son., color. DVD.
40. *Menina de Ouro* [filme]. Direção de Clint Eastwood. New York: Warner Bros-Europa Filmes; 2004.137 min. Son., color. DVD.
41. *As Invasões Bárbaras* [filme]. Direção de Denys Arcand. França-Canadá. Miramax Films - Art Films; 2003. 99 min. Son., color. DVD.
42. World Health Organization (WHO). *Cancer control: Knowledge into action. WHO guide for effective programmes*. Geneva; WHO; 2008.
43. Menezes RA. *Em busca da boa morte: antropologia dos cuidados paliativos*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; Garamond; 2004.
44. Lynch T, Clark D, Connor SR. *Mapping levels of palliative care development: a global update 2011*. Londres; Worlwide Palliative Care Alliance; 2011.
45. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). *2004 Relatório Anual* [Internet]. Brasília (DF): INCA; 2004. Citado 2014 Jul 23. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/relatorio/relatorio.pdf>
46. Moritz RD. Os profissionais de saúde diante da morte e do morrer. *Rev Bioética*. 2005;13(2):51-63.
47. Kipper DJ. O problema das decisões médicas envolvendo o fim da vida e propostas para a nossa realidade. *Bioética*. 1999;7(1):59-70.
48. Shaw D. A direct advance on advance directives. *Bioethics*. 2012; 26(5):267-74.
49. Santos MC, Kurihara RS, Oliveira RA. Ortotanásia: aspectos éticos, médicos e jurídicos. *Rev Curso Direito Fac Campo Limpo Paul*. 2008;6:7-25.
50. Wittgenstein L. *Investigações filosóficas*. Tradução: José Carlos Bruni. São Paulo: Nova Cultural; 1999.

Os 12 pontos-chave da reabilitação após artroplastia total do joelho

The 12 keypoints for rehabilitation after total knee arthroplasty

François Luthi¹, Luís Carlos Pereira¹, Brigitte M. Jolles²

Recebido do Departamento do Aparelho Locomotor, Hospital Universitário de Lausanne (DAL-CHUV), Suíça.

RESUMO

Incumbe cada vez mais ao médico de família o *follow-up* da reeducação das próteses totais do joelho. São vários os fatores que para isso contribuem: o número total de próteses totais do joelho está em constante crescimento, o tempo da hospitalização diminui e a reeducação carece frequentemente de um acompanhamento prolongado de 3 a 4 meses. Passado esse período, é capital promover o retorno à atividade física, limitando os efeitos perniciosos do sedentarismo. O objetivo deste trabalho foi providenciar conhecimentos atuais em matéria de reeducação após a prótese total do joelho aos médicos de família. Sob forma de revisão crítica e narrativa da literatura atual, identificaram-se os 12 pontos-chave em reabilitação após próteses totais do joelho. A fisioterapia a ritmo sustentado é necessária para uma recuperação ótima da amplitude articular. A longo prazo, deve-se encorajar a realização de atividades físicas adaptadas.

Descritores: Atividades da vida diária; Cuidados ambulatoriais/métodos; Artroplastia do joelho/reabilitação; Hospitais; Tempo de permanência; Modalidades de fisioterapia; Complicações pós-operatórias/epidemiologia; Complicações pós-operatórias/etiologia; Fatores de risco

ABSTRACT

The rehabilitation process after total knee arthroplasty (TKA) relies more and more on the family doctor. Many factors contribute

1. Universidade de Lausanne, Lausanne, Suíça.

Data de submissão: 28/07/2013 – Data de aceite: 15/09/2013

Conflito de interesse: Os autores declaram não se beneficiarem direta ou indiretamente da realização deste trabalho. Nenhum dos autores possui relações comerciais ou outras que possam constituir um conflito de interesses com os objetivos enunciados no texto. O presente trabalho não foi financiado por nenhuma empresa ou instituição.

Endereço para correspondência:

Luís Carlos Pereira
Département de l'Appareil Locomoteur
Hospitalier Universitaire Vaudois
Avenue Pierre Decker 4 – CH-1011 – Lausanne, Suíça
E-mail: luis-carlos.pereira@chuv.ch

Artigo em francês disponível em: Luthi F, Pereira LC, Jolles BM. The 12 keypoints for rehabilitation after total knee arthroplasty. Rev Med Suisse. 2012;8(367):2438-44. Translated with permission of the editor

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

to this development: the constantly increasing number of total knee arthroplasty performed, the reduced length of stay at the hospital and the rehabilitation process after total knee arthroplasty requiring care for 3 to 4 months. After this time, it is also of major importance to encourage patients to take up physical activities in order to limit the negative effects of sedentarity. The goal of this paper is to give family doctors an overview of the current knowledge in the area of rehabilitation after total knee arthroplasty for physicians. Using a critical narrative review we identified 12 key points for the rehabilitation of a TKA. In order to improve knee range of movement, frequent and sustained physiotherapy sessions are necessary. Furthermore, short-term adapted physical activity should be prescribed.

Keywords: Activities of daily living; Ambulatory care/methods; Arthroplasty, replacement, knee/rehabilitation; Hospitals; Length of stay; Physical therapy modalities; Postoperative complications/epidemiology; Postoperative complications/etiology; Risk factors

INTRODUÇÃO

Na Suíça, os números passaram de pouco mais de 10 mil próteses totais do joelho (PTJ), implantadas em 2005, a mais de 15 mil, em 2010⁽¹⁾. Em Portugal, os números recentes apontam para uma transição de pouco menos de 7.500 PTJ, em 2009 a 2010, para mais de 8.000 em 2010 a 2011⁽²⁾. O envelhecimento da população, o aumento de praticantes de desporto de lazer e dos acidentes de joelho, o aumento da prevalência da obesidade e o alargamento das indicações cirúrgicas são razões que indiciam que o número de PTJ continuará a crescer⁽³⁾. Paralelamente, as durações da internação hospitalar encurtam-se, induzindo reabilitações ambulatoriais precoces, prolongadas e, numerosas vezes, sem o recurso a cuidados intermédios em centros de reabilitação. Essa tendência tem fortes probabilidades de se acentuar nos próximos anos. O papel do médico de família é, então, capital.

O objetivo deste estudo foi conhecer as tendências atuais na reeducação de um paciente após PTJ. Estes conhecimentos são apresentados sob a forma de 12 pontos-chave.

Fatores pessoais suscetíveis a influenciar a reeducação após prótese total do joelho

São divididos em fatores gerais (relacionados com a pessoa em seu todo) e fatores locais (relacionados com o joelho propriamente dito)⁽⁴⁾. No âmbito dos fatores gerais, são muitos os que são estudados: em particular idade, gênero, comorbidades e

obesidade. Alguns estudos averiguaram igualmente a influência dos fatores psicológicos e contextuais. Os principais resultados são transcritos na tabela 1.

É a conjugação de diferentes fatores a principal influência à reeducação e ao resultado funcional. No plano dos fatores locais⁽⁵⁾, a mobilidade e a força muscular beneficiaram de mais atenção. Em concreto, a presença de flexum (>10°) pode assumir consequências desastrosas. Sem um programa de reforço muscular prolongado, o déficit de força que pode atingir facilmente 50 a 60%, perdurando após PTJ. Igualmente, não se deverão negligenciar os antecedentes locais e o membro contralateral (Tabela 2).

E a dor?

A dor é o principal fator suscetível de atrasar a reeducação^(6,7), quer na fase hospitalar, quer em ambulatório. Uma boa gestão da dor é essencial. O recurso a antálgicos de classe 2 a 3 em pré-operatório limitará igualmente a capacidade do paciente em seguir uma reeducação dita acelerada (*fast-track*).

Dois testes funcionais incontornáveis

A força muscular é um fator-chave do prognóstico das capacidades funcionais. Dois testes simples, bem correlacionados com a força dos pacientes e ao seu grau de dependência, são fa-

Tabela 1. Fatores gerais que influenciam a reeducação após prótese total do joelho

Idade	Isoladamente, a idade não é um fator preditivo de dor, da função ou da taxa de complicações após prótese total do joelho Idade inferior a 65 anos está associada a um risco superior de revisão; o risco é particularmente superior antes dos 55 anos Idade inferior a 75 anos está associada a uma probabilidade superior em seguir um programa de reeducação acelerado e um regresso ao domicílio em fase aguda, sem necessidade de estadia num centro de reabilitação
Gênero	Isoladamente, o gênero não tem influência sobre a função ou a duração da internação Idade elevada no gênero feminino parece associada a um estado funcional não tão bom e a uma reeducação em centro de reabilitação com duração de internação superior Gênero feminino recorre à cirurgia em estados mais avançados de gonartrose Homens apresentam taxa de revisão superior
Comorbidades	Mais que a presença de uma ou de várias patologias concomitantes, é o estado funcional que influencia a capacidade do paciente seguir a reeducação, a duração da internação e o resultado a longo prazo As doenças pulmonares crônicas e os problemas neurológicos influenciam negativamente os resultados a 1 ano
Obesidade e excesso de peso	A obesidade parece associada a um risco superior de complicações e de revisão, sobretudo se índice de massa corporal >40kg/m ² e presença de diabetes Estudos sobre estado funcional mostram resultados contraditórios Um índice de massa corporal <27kg/m ² estaria associado a uma taxa de satisfação superior após prótese total do joelho
Fatores psicológicos	Os problemas do humor parecem ter uma influência negativa sobre a função e a satisfação após prótese total do joelho. Contudo, a importância dessa relação não se encontra ainda estabelecida As expectativas dos pacientes, em particular a regressão das dores, são fatores preditivos importantes
Fatores contextuais	O isolamento social e a viuvez parecem ter uma influência negativa sobre a duração da internação (cuidados agudos e readaptação)

Tabela 2. Fatores locais que influenciam a reeducação após prótese total do joelho

Mobilidade pré-operatória	Condiciona a mobilidade pós-operatória A persistência de uma flexão diminuída do joelho durante a marcha contribui à manutenção da incapacidade muscular A presença de flexum (>10°) diminui a velocidade de marcha, aumenta o dispêndio energético e o constrangimento rotuliano (↑dor)
Força muscular	Condiciona os resultados funcionais nas atividades físicas de base: velocidade de marcha, capacidade de se levantar de uma cadeira, subir escadas Um déficit de força no pré-operatório perdurará após prótese total do joelho, se não tratado de maneira prolongada A força muscular está bem correlacionada a testes funcionais simples e, assim, facilmente avaliável em prática ambulatória
Músculos importantes para a reeducação	Naturalmente, o quadrícipite, mas também a musculatura nadegueira (extensores e abdutores do quadril) e os isquiotibiais Não esquecer os músculos do membro contralateral!
Capacidade de marcha	A capacidade do paciente marchar 1 ou 2km está correlacionada à capacidade em seguir uma reeducação hospitalar acelerada
Antecedentes cirúrgicos	Operações anteriores, em particular no caso de antecedentes traumatológicos, podem ter influência negativa sobre a mobilidade e a função pós-operatória
Afecção do joelho contralateral	Esta influencia negativamente o estado funcional/em 1 ano

cilmente executáveis (sem necessidade de material especial) no consultório médico⁽⁵⁾. O primeiro é levantar-se de uma cadeira, caminhar 3m (Figura 1) e regressar à posição inicial (*Timed Up And Go Test*). O segundo é levantar-se (Figura 2) e sentar-se numa cadeira cinco vezes sem a ajuda das mãos (*5-Chair-Rise-Test*). A realização desses testes poderá permitir ao médico generalista a despistagem e o seguimento de pacientes com importantes deficiências, do ponto de vista clínico, suscetíveis de se beneficiarem de uma reeducação mais prolongada.

É possível melhorar os resultados com a intervenção pré-cirúrgica?

O benefício de uma educação pré-cirúrgica não está categoricamente estabelecido. Alguns resultados são promissores⁽⁸⁾. Em particular, são os pacientes ansiosos os que mais beneficiariam de uma informação estruturada. Os melhores modos de administração, conteúdos e duração estão por definir. Não existem



Figura 1. Teste *Timed Up And Go Test*. Fonte: do autor.



Figura 2. Teste *5-Chair-Rise-Test*. Fonte: do autor.

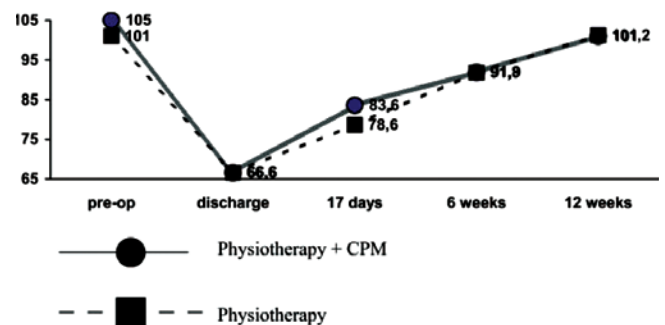
presentemente bases científicas para a prescrição de fisioterapia pré-cirúrgica, especialmente se prescrita sistematicamente⁽⁹⁾, mesmo se alguns estudos evidenciam um benefício no curto termo. Contudo, para os pacientes mais frágeis (por exemplo, aqueles que reúnem um conjunto de fatores desfavoráveis), uma intervenção pré-cirúrgica será útil, particularmente no quadro de uma abordagem global e não somente com a prescrição isolada de fisioterapia. Em países com listas de espera prolongadas, alguns protocolos de investigação estão em fase de estudo e eventualmente permitirão responder a essa questão.

O que o paciente espera durante a fase de internação precoce?

Os períodos de internação após PTJ não cessam de diminuir^(10,11). A Suíça, país onde esta revisão crítica foi efetuada, beneficia ainda de uma posição confortável e de uma margem de evolução considerável. A reeducação ativa começa no primeiro dia após a cirurgia (D1), com tendência a ser iniciada em D0⁽⁷⁾, mesmo que essa prática não se encontre ainda implementada na maioria dos hospitais. A mobilização passiva contínua por artromotor, considerada essencial durante anos, encontra-se em vias de abandono progressivo. Uma revisão recente da Cochrane terá sido o mote para o fenómeno⁽¹²⁾. Numerosos estudos evidenciaram a ausência de benefícios duráveis, como testemunhado pela figura 3⁽¹³⁾. A utilização de ortóteses de extensão na fase pós-operatória precoce parece também em descontinuação progressiva. De modo geral, a ênfase é posta numa reabilitação ativa, cujos objetivos são um nível de dor controlável autonomamente, e a aquisição de mobilidade e de capacidades funcionais que permitam o regresso ao domicílio. A título de exemplo, a utilização de escadas será reeducada somente se necessário no cotidiano do paciente.

A avaliação em terapia ocupacional: uma nova tendência?

Até a data reservada ao seguimento das artroplastias de quadril, essa prática não era realizada rotineiramente após PTJ. No



Pre-op: pré-operatório; Discharge: alta; Days: dias; Weeks: semanas; Physiotherapy + CPM: fisioterapia com artromotor; Physiotherapy: fisioterapia.

Figura 3. Comparação da fisioterapia com ou sem artromotor após prótese total do joelho (eixo vertical representa a amplitude articular em graus (°)). Fonte: Lensen et al. (2008)¹³.

entanto, estudos epidemiológicos⁽¹⁴⁾ evidenciaram que, após o regresso ao domicílio, os pacientes apresentavam mais dificuldades que indivíduos saudáveis da mesma idade na execução de diversas atividades: baixar-se para apanhar objetos do solo, cortar as unhas dos pés, transportar 5kg, levantar-se de uma cadeira etc. – algumas dessas dificuldades podem perdurar mesmo 2 anos após a PTJ (Figura 4). Existe, então, provavelmente, um espaço para a avaliação individualizada em fisioterapia ergonômica e/ou terapia ocupacional no sentido da prescrição de ajudas técnicas, seja durante o período da internação, seja posteriormente, pelo médico generalista.

Quais são os critérios de alta dos cuidados agudos?

Não existem critérios universais. Com base, na literatura e na prática clínica, os critérios mais úteis são: independência nas transferências, no levantar/sentar, na marcha (pelo menos 30m), na higiene pessoal, no vestir/despir, nas escadas se necessário, nível algico aceitável (geralmente ≤ 4 pela escala analógica visual – EAV), terapia antálgica unicamente por via oral, conhecimento dos conselhos para adaptação do tratamento, ausência de complicações cicatriciais e conhecimento de programa de exercícios a executar no domicílio. Recentemente, o serviço adotou o *Cumulated Ambulation Score* (CAS)^(7,15), que permitirá seguir sucintamente a evolução da função e da dor durante o período da internação dos pacientes (Figura 5). Foi utilizado também o critério de flexão passiva mínima de 90° e ausência de *flexum* do joelho.

Quais são os critérios de admissão em centro de reabilitação após prótese total do joelho?

Uma rigidez rebelde em pós-operatório (em particular, um flexum $>10^\circ$), a presença de comorbidades (caso necessitem de

um seguimento próximo), o grau de dependência, o isolamento, a idade e a opinião do cirurgião são os fatores encontrados na literatura⁽¹⁶⁾. Na Suíça, a admissão em centro de reabilitação carece do consentimento da figura do Médico Conselho. Isso traduz o consenso obtido entre a *Société Suisse des Médecin-Conseil* e a *Société Suisse de Chirurgie Orthopédique*. A rigidez do joelho é o principal fator de admissão em reabilitação, seguida pelas comorbidades e, eventualmente, dos fatores socioambientais inerentes a cada caso. Uma vez que parte das despesas dos centros de reabilitação pode ser imputada aos pacientes (grande variabilidade de seguros), na Suíça é sempre preferível privilegiar uma via de diálogo direto entre paciente e seguradora.

Prescrição de fisioterapia ambulatoria após prótese total do joelho

Um tratamento ambulatorio e prolongado em fisioterapia, associado a um plano de exercícios funcionais a executar em casa, é necessário no retorno ao domicílio⁽¹⁷⁾. Esse fato é comprovado por um nível de prova elevado (vários estudos randomizados controlados e uma meta-análise). Essa última⁽¹⁸⁾ conclui que o seguimento da fisioterapia e dos exercícios, durante 3 a 4 meses, tem um efeito benéfico (fraco a moderado) sobre a função, a mobilidade e a Qualidade de Vida, mesmo se o efeito a longo prazo tende a desaparecer. Uma reabilitação a ritmo sustentado (idealmente quatro a cinco vezes por semana), durante as primeiras 6 semanas pós-cirurgia, é necessária para a pronta recuperação da mobilidade do joelho. O médico de família tem um papel preponderante na educação terapêutica e no seguimento da prescrição de fisioterapia, com os objetivos de ganho de amplitude articular e de função muscular, não exclusivamente centrado no quadrícipite, como também na região glútea e isquiotibiais. O papel do fisioterapeuta também é

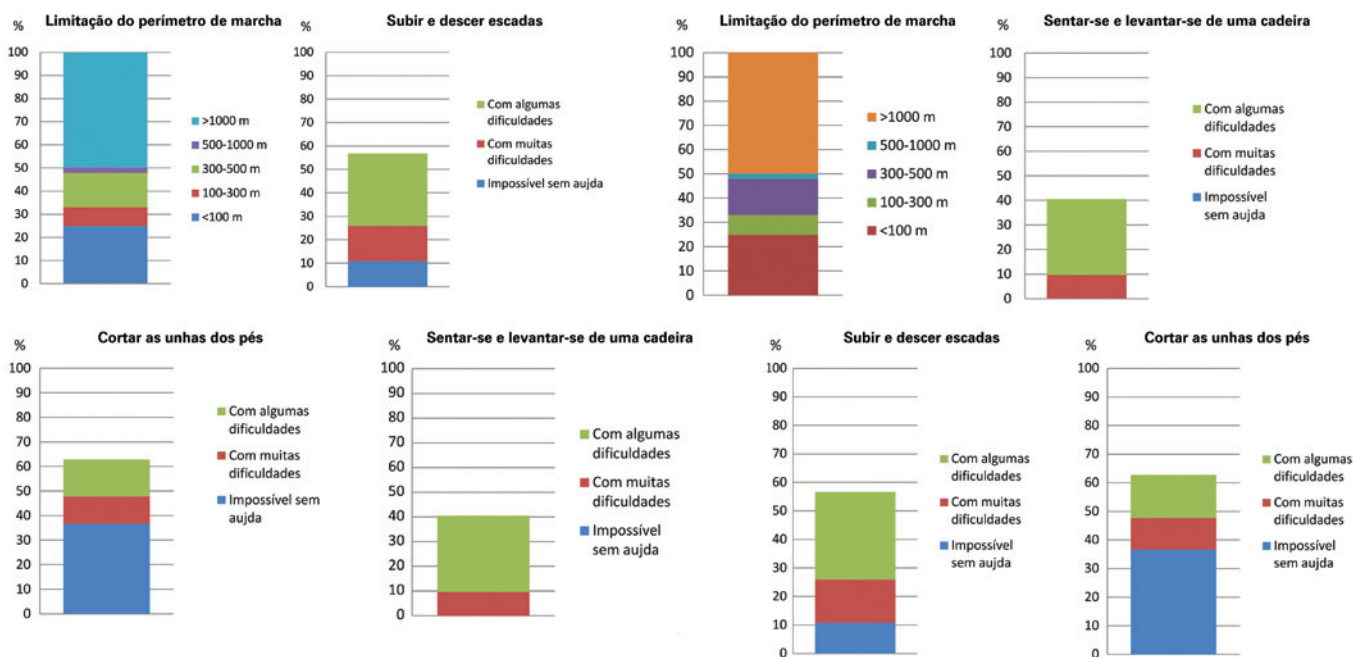


Figura 4. Atividades cotidianas após prótese total do joelho.

**Dept de l'appareil locomoteur
Service de physiothérapie**

Suivi en physiothérapie des progrès fonctionnels – « Cumulated Ambulation Score » (CAS) et évolution qualitative de la locomotion du patient

Date chirurgie : ___/___/201__	PTH <input type="checkbox"/> PTG <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>	Coté D <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/>	Physiothérapeute: _____	Départ J__	Destination : _____								
Cumulated ambulation score (CAS) : 0 = impossible ; 1 = possible avec assistance ; 2 = indépendant ; NA = non applicable													
Jour postopératoire	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Se lever et sortir du lit													
Se lever et s'asseoir (chaise)													
Marche avec MA													
Score CASm journalier : 0 – 6													
Somme des scores J1 + J2 + J3 (0 – 18) =													
Appréciation qualitative de l'évolution de la locomotion du patient : a) = impossible ; b) = possible avec assistance ; c) possible sous surveillance ; d) autonome													
Appréciation qualitative <u>marche</u>													
Type MA (Déamb, Roll, CA, ...)													
Appréciation qualitative <u>escaliers</u>													
Type MA (1CA+rampe, 2CA, ...)													
EVA repos (0-10)													
EVA maximale aux activités (0-10)													
Facteur limitant autonomie (Nausées, Fatigue, Vertiges, Equilibre ...)													
Remarques													

CAS 2.0.docx 1/1

Figura 5. Seguimento da evolução funcional em fisioterapia *Cumulated Ambulation Score* e evolução qualitativa da locomoção do paciente. Fonte: Kristensen MT, Andersen L, Bech-Jensen R, Moos M, Hovmand B, Ekdahl C, et al. High intertester reliability of the Cumulated Ambulation Score for the evaluation of basic mobility in patients with hip fracture. Clin Rehabil. 2009;23(12):1116-23.

capital. Espera-se que este participe não somente como especialista na reeducação funcional, mas também como educador, no favorecer da transferência dos exercícios e atividades físicas do cotidiano. Nesse contexto, o espaçamento progressivo dos tratamentos (por exemplo, uma sessão a cada 2 semanas em fim de tratamento) permite seguir o paciente durante um período mais prolongado.

Exercícios no domicílio

São essenciais⁽¹⁹⁾. Em função da avaliação do paciente, estes devem ser adaptados em termos de dificuldade e de volume. Inicialmente, o paciente recebe conselhos destinados à melhoria das funções circulatória e linfática (exercícios de mobilização ativa distal dos membros inferiores) e exercícios de reeducação da marcha (noção de amplitude e movimento do joelho, tamanho e cadência do passo, e utilização da extensão do quadril). Os exercícios de reforço muscular, mobilização articular, estiramentos e propriocepção são introduzidos progressivamente (Figuras 6 a 8, respectivamente). O conhecimento de um dado número desses exercícios pelo médico generalista, designadamente os aqui ilustrados, permitirá aconselhar os pacientes e favorecer sua adesão à terapêutica.

Retomada das atividades físicas no cotidiano

É possível retomar um nível de atividade elevado após PTJ, mas poucos pacientes ultrapassam seu nível anterior. Na realidade, a maior parte não atinge o nível de atividade ou as capacidades de marcha de um sujeito saudável da mesma idade^(20,21).

Se, em razão da inatividade, muitos pacientes aumentam seu peso antes de serem operados, os estudos mostram que, infelizmente, este permanece estável ou aumenta após a PTJ, particularmente nos pacientes já com excesso de peso⁽²²⁾. A implantação de uma PTJ é, então, insuficiente para esperar inverter a tendência. A promoção da atividade física pelo médico generalista e por fisioterapeutas é primordial. De um lado, desde que o paciente readquira uma mobilidade satisfatória e um nível de dor aceitável, a marcha, o cicloergômetro e, eventualmente, a bicicleta (caso o paciente o deseje) devem ser encorajados. As atividades em piscina são igualmente recomendadas. Do outro lado, convém lembrar que uma atividade excessiva, em particular no caso de impactos repetidos, favorece o desgaste prematuro do polietileno que se faz de “cartilagem” e que eventualmente poderá degenerar em ruptura.

E para alguns... a retomada do desporto

Apesar de um interesse vincado e de numerosas publicações e comunicações, o nível de prova para determinar a retoma das atividades atléticas após PTJ permanece excessivamente baixo. Nos dias de hoje, os principais critérios de decisão são a opinião do cirurgião e a experiência do paciente antes da artroplastia⁽²³⁾. Para além da marcha e da bicicleta, já mencionados, apenas se salientam as recomendações atuais para o *trekking*, a dança, o *bowling*, o golfe sem restrição. Os desportos que podem ser praticados, caso o paciente possua experiência significativa prévia, são, por exemplo, a patinação, o ski de fundo, o ski alpino em neve preparada, o remo, o tênis em duplas, a equitação, entre outros.

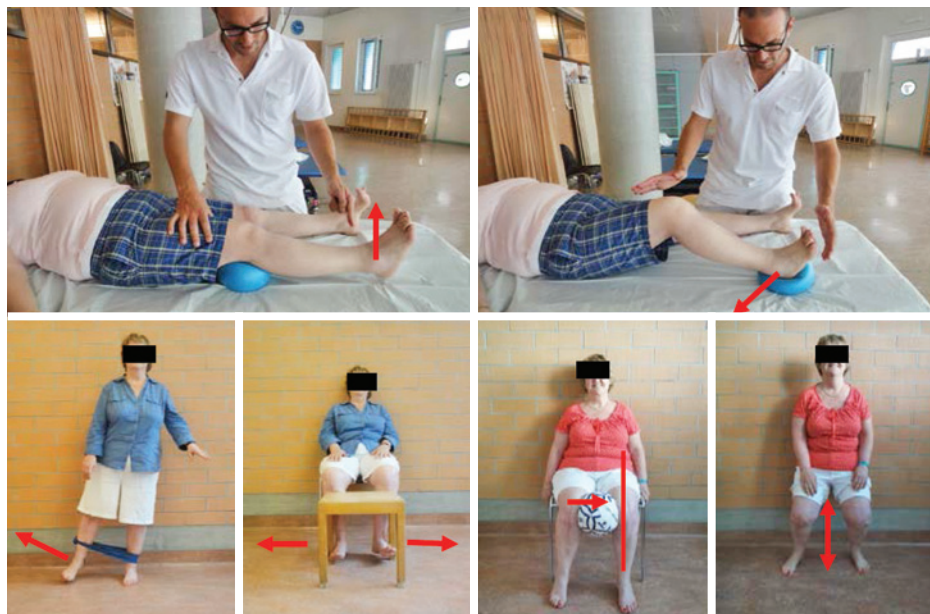


Figura 6. Exercícios de reeducação após prótese total do joelho (da esquerda para a direita, de cima para baixo): tonificação isométrica do quadríceps em posição de extensão do joelho; tonificação isométrica dos isquiotibiais em posição de aproximadamente 30° de flexão, em plano instável, em cadeia cinética aberta; tonificação isotônica dos abdutores do quadril; tonificação isométrica dos abdutores do quadril; tonificação isométrica dos adutores do quadril; tonificação excêntrica dos extensores do quadril e do joelho. Fonte: Autor.



Figura 7. Exercícios de reeducação após prótese total do joelho (da esquerda para a direita, de cima para baixo): exercício de alongamento estático quadricipital; exercício de mobilização em flexão do joelho; exercícios de alongamento estático dos isquiotibiais e do trícipite sural em posição sentada; exercícios de alongamento estático dos isquiotibiais e do trícipite sural na posição em pé. Fonte: Autor.



Figura 8. Exercícios de reeducação após prótese total do joelho (da esquerda para a direita): movimentos em flexão/extensão do joelho e do quadril caminhar sob uma linha imaginária com contato entre calcâneo e hálux ; caminhar no mesmo local sob um terreno ou plano instável (aquí, uma almofada). Fonte: Autor.

Implicações práticas

- Múltiplos fatores influenciam o resultado após PTJ. A dor é o principal fator suscetível de desacelerar a reeducação.
- A função e o grau de independência podem ser avaliados por testes simples.
- A reeducação hospitalar precoce acentua-se e os períodos de internação diminuem.
- Alguns pacientes podem se beneficiar de uma avaliação em fisioterapia ergonômica e/ou terapia ocupacional.
- Os critérios de alta dos cuidados agudos fundam-se principalmente na aquisição de uma autonomia das atividades cotidianas de base.

- A admissão em centro de reabilitação carece do acordo com a seguradora.
- A fisioterapia a ritmo sustentado, designadamente durante as primeiras 6 semanas pós-cirurgia, é necessária para uma recuperação ótima da amplitude articular.
- O tratamento ambulatorio necessita, em regra, de uma prescrição prolongada (3 a 4 meses) de fisioterapia, com espaçamento progressivo entre as sessões.
- Um programa de exercícios a domicílio deve ser ensinado.
- A maior parte dos pacientes não atinge níveis de atividade de sujeitos sãos da mesma idade.
- O retorno ao exercício físico ou a um desporto adequado deve ser encorajado.

CONCLUSÃO

Sólidos conhecimentos de base em matéria de reeducação, após artroplastia de joelho, são úteis ao médico de primeiro recurso. Nos últimos anos, o número de operações praticadas não para de crescer, e a duração do período de hospitalização é cada vez menor. Como a maior parte dos pacientes necessita um acompanhamento de vários meses, o papel do médico é capital no despiste e no tratamento dos fatores que influenciam o resultado funcional e na prescrição de fisioterapia a um ritmo sustentado, sem interrupção nas primeiras semanas. Em longo prazo, deve-se, igualmente, encorajar a realização de atividades físicas adaptadas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o Sr. Jean Lambert, fisioterapeuta chefe do Département de l'Appareil Locomoteur do Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (DAL-CHUV), que colocou à disposição os recursos necessários à realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Statistique médicale des hôpitaux 2012 - Tableaux standard. Neuchâtel: Office Fédéral de la Statistique Suisse 2012:62.
2. Ribeiro JC. 2º Relatório Anual 2010-2011. Registo Português de Artroplastias 2011.
3. The Swedish Knee Arthroplasty Register: Skåne University Hospital; 2011.
4. Santaguída PL, Hawker GA, Hudak PL, Glazier R, Mahomed NN, Kreder HJ, et al. Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review. *Can J Surg*. 2008;51(6):428-36.
5. Yoshida Y, Mizner RL, Ramsey DK, Snyder-Mackler L. Examining outcomes from total knee arthroplasty and the relationship between quadriceps strength and knee function over time. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2008;23(3):320-8.
6. Ranawat AS, Ranawat CS. Pain management and accelerated rehabilitation for total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007;22(7 Suppl 3):12-5.
7. Holm B, Kristensen MT, Myhrmann L, Husted H, Andersen LØ, Kristensen B, et al. The role of pain for early rehabilitation in fast track total knee arthroplasty. *Disabil Rehabil*. 2010;32(4):300-6.
8. Yoon RS, Nellans KW, Geller JA, Kim AD, Jacobs MR, Macaulay W. Patient education before hip or knee arthroplasty lowers length of stay. *J Arthroplasty*. 2010;25(4):547-51.
9. Coudeyre E, Jardin C, Givron P, Ribinik P, Revel M, Rannou F. [Patient re-education before hip or knee arthroplasty]. *Ann Readapt Med Phys*. 2007;50(3):179-88. French.
10. Husted H, Lunn TH, Troelsen A, Gaarn-Larsen L, Kristensen BB, Kehlet H. Why still in hospital after fast-track hip and knee arthroplasty? *Acta Orthop*. 2011;82(6):679-84.
11. Husted H, Otte KS, Kristensen BB, Kehlet H. Fast-track revision knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2011;82(4):438-40.
12. Harvey LA, Brosseau L, Herbert RD. Continuous passive motion following total knee arthroplasty in people with arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;3:CD004260.
13. Lensen TA, van Steyn MJ, Crijns YH, Waltje EM, Roox GM, Geesink RJ, et al. Effectiveness of prolonged use of continuous passive motion (CPM), as an adjunct to physiotherapy, after total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:60.
14. Dechartres A, Boutron I, Nizard R, Poiraudou S, Roy C, Baron G, et al. Knee arthroplasty: disabilities in comparison to the general population and to hip arthroplasty using a French national longitudinal survey. *PLoS One*. 2008;3(7):e2561.
15. Kristensen MT, Andersen L, Bech-Jensen R, Moos M, Hovmand B, Ekdhahl C, et al. High intertester reliability of the Cumulated Ambulation Score for the evaluation of basic mobility in patients with hip fracture. *Clin Rehabil*. 2009;23(12):1116-23.
16. Barrois B, Ribinik P, Gougeon F, Rannou F, Revel M. What is the role of the in physical medicine and rehabilitation unit after total knee arthroplasty? Clinical practice recommendations. *Ann Readapt Med Phys*. 2007;50(9):729-33.
17. Genêt F, Mascard E, Coudeyre E, Revel M, Rannou F. The benefits of ambulatory physiotherapy for patients able to leave the surgery department directly for home just after total knee replacement. Development of French guidelines for clinical practice. *Ann Readapt Med Phys*. 2007;50(9):793-801, 783-92.
18. Minns Lowe CJ, Barker KL, Dewey M, Sackley CM. Effectiveness of physiotherapy exercise after knee arthroplasty for osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;335(7624):812.
19. Petterson SC, Mizner RL, Stevens JE, Rasis L, Bodenstab A, Newcomb W, et al. Improved function from progressive strengthening interventions after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial with an imbedded prospective cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):174-83.
20. Brandes M, Ringling M, Winter C, Hillmann A, Rosenbaum D. Changes in physical activity and health-related quality of life during the first year after total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):328-34.
21. Jolles BM, Grzesiak A, Eudier A, Dejnabadi H, Voracek C, Pichonnaz C, et al. A randomised controlled clinical trial and gait analysis of fixed- and mobile-bearing total knee replacements with a five-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94(5):648-55.
22. Lachiewicz AM, Lachiewicz PF. Weight and activity change in overweight and obese patients after primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2008;23(1):33-40.
23. Healy WL, Sharma S, Schwartz B, Iorio R. Athletic activity after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(10):2245-52.