

## Sumário

### ▶ EDITORIAL

183

#### **Quem sabe faz a hora!**

*Those who know how to don't wait for opportunities,  
but make them!*

Mario da Costa Cardoso Filho

### ▶ ARTIGOS ORIGINAIS

146

#### **Qualidade de vida na terceira idade: prevalência de fatores intervenientes**

*Quality of life in the elderly: prevalence of intervening factors*  
José Antônio Cordero da Silva, Luis Eduardo Almeida de Souza,  
Caroline Ganassoli

150

#### **Perfil epidemiológico dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico atendidos em um hospital**

*Epidemiological profile of patients with ischemic stroke treated in a Hospital*

Matheus Curcio Locatelli, Artur Fernandes Furlaneto,  
Talita Nogueira Cattaneo

155

#### **Causas de abandono do tratamento entre portadores de tuberculose**

*Reasons for treatment abandonment among tuberculosis patients*

Antonia Margareth Moita Sá, Laryssa de Aquino Santiago,  
Natasha Valente dos Santos, Nina Pinto Monteiro, Paulinne Hellen  
Assunção Pinto, Anita Maués de Lima, Pedro Luis Iwasaka-Neder

161

#### **Perda de produtividade no trabalho relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico e à artrite reumatoide**

*Loss of productivity at work related to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*

Monique de Almeida Pinto, Érika Silva Spessirits, Cezar Augusto  
Muniz Caldas

166

#### **Razões para não adesão a fármacos em pacientes com doença arterial coronariana**

*Reasons for medication noncompliance in patients with coronary artery disease*

Pollyanna Dutra Sobral, Dinaldo Cavalcanti Oliveira,  
Eduardo Tavares Gomes, Priscila de Oliveira Carvalho, Norma Maria  
Tenório Brito, Danielle Aparecida Gomes Cavalcanti de Oliveira,  
Erlley Raquel Aragão, Emanuelle Tenório Godoi

171

#### **Avaliação do questionário SCORED no rastreamento da doença renal crônica em população de hipertensos e/ou diabéticos**

*SCORED questionnaire assessment for screening for chronic kidney disease in a population of hypertensive and/or diabetic patients*

Leoncio Bem Sidrim, Cynara Karolina Rodrigues da Cruz,  
Gustavo Dias Prutchansky, Wagner Azevedo Herculanio,  
Felipe Augusto Chaves Machado, Igor Guedes de Freitas Almeida,  
Sílvia Cecília Brandão Bezerra

178

#### **Adenocarcinoma prostático: análise clínica e epidemiológica**

*Prostate adenocarcinoma: clinical and epidemiological analysis*  
Renato Martins Araujo, Regina Affonso, Josias Leal Silva,  
Maria Helena Bellini

### ▶ RELATOS DE CASOS

183

#### **Hepatite tóxica complicada com lesão renal aguda por hiperbilirrubinemia decorrente do uso excessivo de esteroides anabolizantes**

*Toxic hepatitis complicated with acute kidney injury due to hyperbilirubinemia from abuse of anabolic steroids*

Amanda Machado Kahwage, Juliana Matos Pessoa,  
João Henrique dos Santos Pereira, Ana Gabriela Moares Tupiassú,  
Yandra Sherring Eineck, Sávio Diego do Nascimento Cavalcante,  
Fabrício de Souza Resende

188

#### **Doença de Creutzfeldt-Jakob: forma esporádica: relato de caso em paciente de 81 anos**

*Creutzfeldt-Jacob disease-sporadic form: case report of 81-year-old patient*

Guilherme Loures de Araújo Penna, Ricardo Castro de Oliveira Filho,  
Marcelo Augusto, Marcelo Kaliszchtein, Gustavo Nobre

192

#### **Linfoma Hodgkin clássico de apresentação incomum. Relato de caso**

*An unusual presentation of a classic Hodgkin lymphoma. Case report*

Thales Henrique Costa e Gonçalves, Igor Tadeu Garcia Ferreira,  
Marcia de Carvalho Scolforo

194

#### **Síndrome vascular acral secundária à neoplasia de pâncreas. Relato de caso e revisão de literatura**

*Acral vascular syndrome secondary to pancreatic cancer: case report and literature review*

José Narciso Jr., Leonardo Rodrigues Melo, Sarah Gomes Peixoto,  
Marcelo Cidrão Frota, Kristopherson Lustosa Augusto,  
Lênora Maria de Barros e Silva, Francisco Theogenes Macêdo Silva

199

#### **Fístula colobrônquica por adenocarcinoma de cólon: relato de caso**

*Colobronchial fistula due to colon adenocarcinoma: case report*

Érica Antunes Naves, Felipe César Costa, João Pedro Lana  
Cavalcanti, Renan Detoffol Bragança

### ▶ ARTIGOS DE REVISÃO

201

#### **Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica**

*Notions of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, and their use in medical practice*

Marília Pinto Federico, Renata Akemi Prieto Sakata, Paula  
Figueiredo Carvalho Pinto, Guilherme Henrique Campos Furtado

206

#### **Associação entre doença celíaca e complicações do diabetes em pacientes com diabetes mellitus tipo 1: revisão sistemática**

*Association of celiac disease and complications of diabetes in type 1 diabetes mellitus patients: systematic review*

Jésus Augusto Damasceno, Caroline Pereira Domingueti

214

#### **Estratégias interdisciplinares na abordagem do risco cardiovascular para combate à obesidade infantil**

*Combating obesity in childhood through interdisciplinary strategies in the approach to cardiovascular risk*

José Francisco Kerr Saraiva, Tatiana Slonczewski, Isabella Maria  
Machado Clisnei

## Quem sabe faz a hora!

*Those who know how to don't wait for opportunities, but make them!*

---

No dia 16 de março de 1989, no seio da Associação Médica Brasileira, nascia formalmente a Sociedade Brasileira de Clínica Médica sob a Presidência do Prof. Dr. Antonio Carlos Lopes. Ela surgiu da união de um pequeno, mas empenhado grupo de desbravadores clínicos que foram os nossos sócios fundadores e que hoje perfazem mais de 13 mil.

Anos depois, em 2003, nos entregamos a uma das mais importantes empreitadas já realizadas pela SBCM: a criação da sua revista científica, hoje indexada pelas bases de dados LILACS e Latindex. A publicação rapidamente se tornou referência na esfera científica nacional e internacional.

Em 2017, comemoramos com orgulho o sucesso dos seus 15 anos de existência. Nesse período, a revista passou por um processo de adaptação e modernização, a fim de facilitar a interação entre os autores e editores, e ganhar mais leveza na apresentação do conteúdo. Há dois anos também passou a ser publicada em edições trimestrais, além de ter aderido ao formato digital, podendo ser acessada na íntegra através do site ([www.sbcm.org.br/revista](http://www.sbcm.org.br/revista)).

Outro ponto a ser destacado foi a ampliação do seu conselho editorial, que expandiu o seu *board* internacional contemplando mais especialidades e outros estados da Federação. O esforço e dedicação dos membros desse conselho têm sido fundamentais para o incremento da qualidade da publicação.

Em nome dos clínicos, parabenizo a nossa Revista Científica, acima de tudo, pela sua qualidade e zelo com o conteúdo, e espero que ganhe ainda mais destaque como importante fonte de informação e atualização na área da Clínica Médica.

Quem sabe faz a hora. E nós o fizemos. Agora é hora de manter a ação!

**Mario da Costa Cardoso Filho**

# Qualidade de vida na terceira idade: prevalência de fatores intervenientes

## *Quality of life in the elderly: prevalence of intervening factors*

José Antônio Cordero da Silva<sup>1</sup>, Luis Eduardo Almeida de Souza<sup>1</sup>, Caroline Ganassoli<sup>1</sup>

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

### RESUMO

**OBJETIVO:** Identificar a contribuição dos domínios físico, psicológico, social e ambiental para a qualidade de vida de idosos. **MÉTODOS:** Pesquisa transversal e observacional. As entrevistas foram realizadas com 90 idosos cadastrados no Centro Saúde Escola do Marco, em Belém (PA), no ano de 2012. Utilizou-se protocolo de pesquisa criado pela Organização Mundial de Saúde denominado *World Health Organization Quality of Life*, em sua forma abreviada (WHOQOL-Bref). **RESULTADOS:** Dentre os entrevistados, 44,4% consideravam sua qualidade de vida boa/muito boa, 23,8% ruim/muito ruim e 31,7% nem ruim nem boa. Os domínios que mais contribuíram para a qualidade de vida global foram o físico e o social. Os domínios psicológico e ambiental não apresentaram importância significativa. A faixa etária predominante entre os entrevistados foi de 65 a 69 anos (54,4%) e, quanto ao sexo, o feminino representou 64% do total de entrevistados. A maioria dos idosos era de cor parda (44,8%), e analfabetos ou semianalfabetos foram predominantes (35,5%). **CONCLUSÃO:** O domínio físico, seguido do social, apresentou maior contribuição, ao passo que os domínios psicológico e ambiental obtiveram contribuição insignificante para a qualidade de vida dos idosos entrevistados.

**Descritores:** Qualidade de vida; Idoso; Envelhecimento; Serviços de saúde para idosos; Fatores socioeconômicos

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To identify the contribution of physical, psychological, social and environmental domains to the quality of life of the elderly. **METHODS:** This is a cross-sectional, observational study. Interviews were conducted with 90 elderly

enrolled in Marco School Health Center in the city of Belém, state of Pará, in 2012. We used the research protocol established by the World Health Organization (WHO), called WHO Quality of Life (WHOQOL-Bref). **RESULTS:** It was found that 44.4% of the respondents considered their quality of life good/very good, while 23.8% considered it poor/very poor, and 31.7% neither bad nor good. It is also noted that the areas that contributed most to the overall quality of life were the physical and social ones. The psychological and environmental domains showed no significant importance. The age of respondents was 65 to 69 years (54.4%) and, in terms of gender, the females were 64% of the respondents. Most elderly people were black (44.8%), and the level of education that prevailed was the illiterate or semiliterate (35.5%). **CONCLUSION:** The physical domain, followed by the social one, showed greater contribution, whereas the psychological and environmental domains showed insignificant contribution to the quality of life of elderly respondents.

**Keywords:** Quality of life; Aged; Aging; Health services for the aged; Socioeconomic factors

### INTRODUÇÃO

O processo de envelhecer acarreta alterações psicológicas, físicas e sociais em cada indivíduo. Estas mudanças são gradativas e naturais, entretanto dependem de cada ser humano, conforme sua história de vida e condições genéticas, em que alguns fatores interferem em maior ou menor grau.<sup>(1)</sup>

No Brasil, de acordo com o censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a porcentagem da população com 65 anos ou mais cresceu de 5,9%, em 2000, para 7,4%, em 2010.<sup>(2)</sup> Este aumento do número de idosos repercute na utilização dos serviços de saúde, que apresentam maior prevalência de doenças e incapacidades, bem como fragilidade biológica.<sup>(3)</sup>

Define-se que o envelhecimento tem início quando o indivíduo para de crescer. As alterações corporais dificultam as atividades habituais. No entanto, envelhecer não deve ser considerado algo patológico. Por isso, faz-se necessário manter até o fim uma boa qualidade de vida.<sup>(4)</sup> Com a maior longevidade, ressalta-se a importância de garantir aos idosos não apenas uma maior sobrevivência, mas também melhor estilo e qualidade de vida. Qualidade que, na velhice, abrange a saúde, o trabalho, as condições de moradia, as relações sociais, a autonomia, entre outros, ou seja, trata-se de um processo de juízo e avaliação geral da própria vida de acordo com um critério próprio, de tal forma que reflete o bem-estar subjetivo individual.<sup>(5)</sup>

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

Data de submissão: 25/07/2016 – Data de aceite: 28/07/2016

Conflitos de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

Luis Eduardo Almeida de Souza

Núcleo de Pesquisa e Extensão de Medicina da Universidade do Estado do Pará  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Travessa Perebebuí, 2.623 – CEP: 66087-670

Tel.: (91) 98289-7598 – E-mail: luisd\_souza@hotmail.com

Fatores sociais, físicos, psicológicos, econômicos e ambientais são conhecidos como domínios ou variáveis da qualidade de vida. Estes influenciam diretamente na saúde da população idosa. Um bom aspecto socioeconômico, por exemplo, mostra-se associado a uma melhor qualidade de vida.<sup>(6)</sup>

Fornecer informações sobre os principais fatores que afetam a qualidade de vida na terceira idade pode estimular e desenvolver um adequado e melhor acompanhamento para os idosos, visando principalmente ações na Atenção Primária, onde se insere a unidade de saúde pesquisada. Desta forma, deve ser possível oferecer melhores condições para o processo de envelhecimento dos indivíduos, contribuindo para que possuam, no fim da vida, boas condições físicas, qualidade de vida e o mínimo de agravos.<sup>(7)</sup>

Tendo em vista as variáveis já mencionadas que influenciam, isoladas ou conjuntamente, na qualidade de vida dos indivíduos pertencentes à terceira idade, a presente pesquisa teve por objetivo analisar os fatores que influenciam na qualidade de vida dos idosos atendidos em uma unidade de saúde.

## MÉTODOS

Pesquisa transversal e observacional, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará. Foi realizada entre os meses de junho a julho de 2012, tendo sido entrevistados 90 idosos cadastrados no Centro de Saúde Escola do Marco, uma Unidade Básica de Saúde da cidade de Belém (PA).

Foram incluídos no estudo todos os idosos cadastrados no Centro Saúde Escola do Marco durante o ano de 2012, e que estivessem presentes nas dependências da unidade durante os dias em que os pesquisadores realizaram as visitas, sendo excluídos aqueles que se recusaram a participar da entrevista ou assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual informava detalhadamente sobre o estudo.

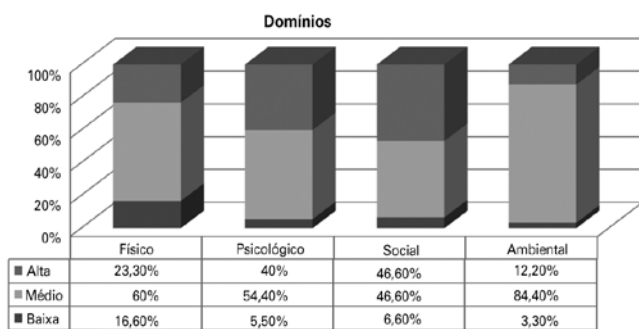


Figura 1. Nível de satisfação geral referente a cada domínio.

As entrevistas foram realizadas por meio de protocolo de pesquisa criado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), denominado *World Health Organization Quality of Life*, em sua forma abreviada (WHOQOL-Bref). É um questionário com 26 perguntas, divididas em subcategorias que avaliam desde como é o nível de independência do idoso, até como este vê a si próprio.

No que se refere aos escores de qualidade de vida, eles são uma escala positiva: quanto maior o escore, melhor a qualidade de vida. Não existem pontos de corte que determinem um escore na qualidade de abaixo ou acima, de “ruim” ou “bom”, mas cada domínio foi categorizado em níveis alto, médio e baixo de satisfação para fins de análise.

Foram utilizados os *softwares* Excel 2007, para a confecção de dados e tabelas, Word 2007, para textos, e BIOESTAT 5.0 e Statistical Package for Social Science (SPSS) Statistics, para análise estatística quantitativa. De acordo com a natureza das variáveis, foi aplicada análise estatística descritiva, sendo informados os valores percentuais dos dados analisados.

## RESULTADOS

Do total de 90 participantes, 74% eram do sexo feminino. A maior parte dos entrevistados (54,4%) estava na faixa de idade entre 65 a 69 anos, sendo a segunda maior (27,7%) a faixa entre 70 a 74 anos. Dos entrevistados, 76% relataram não possuírem mais emprego.

Em relação ao estado civil, 44% eram casados, 27% viúvos, 21% solteiros e 8% divorciados. Quanto à escolaridade, 33,3% eram analfabetos funcionais, 20% possuíam apenas o Ensino Fundamental completo, 16,6% tinham completado o Ensino Médio, 16,6% possuíam o Ensino Fundamental incompleto, 6,6% tinham o Ensino Médio incompleto, 4,4% o Ensino Superior completo e apenas 2,5% eram analfabetos.

Quando feita a análise do nível de satisfação referente a cada domínio, o físico alcançou o maior índice de baixa satisfação (16,6%), enquanto o social alcançou o maior índice em de alta satisfação (46,6%), como se pode observar na figura 1.

Na análise dos domínios de qualidade de vida vs. sexo, os homens apresentaram um alto nível no domínio social (34,7%) e significativa quantidade de idosos possuíam alto nível de satisfação quanto ao domínio físico (30,5%). Quando se relaciona o sexo feminino com os domínios de qualidade de vida, boa parte das mulheres demonstrou um nível alto de satisfação em relação ao domínio psicológico e ambiental (ambos com 46%), enquanto o domínio físico foi o que demonstrou menor satisfação (17,9%) (Tabela 1).

Tabela 1. Nível de satisfação em cada domínio, referente ao sexo do entrevistado

Nível de qualidade	Alta (%)		Média (%)		Baixa (%)	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
Físico	30,5	22,3	56,5	59,8	13	17,9
Psicológico	21,7	46,2	69,6	49,3	8,7	4,5
Social	34,7	46,3	60,9	46,3	4,4	7,4
Ambiental	8,7	13,5	82,6	85	8,7	1,5

## DISCUSSÃO

Nos países em desenvolvimento, observa-se um envelhecimento populacional acelerado, com incremento da população idosa maior do que nos países desenvolvidos.<sup>(8)</sup> Diferentemente do modo como o processo de envelhecimento populacional ocorreu nos países desenvolvidos, com base em melhores condições de saúde, habitação, saneamento básico e alimentação, no Brasil ele se processa de maneira rápida e em um contexto de desigualdades sociais e economia frágil, sem as modificações estruturais que respondem às demandas do grupo etário emergente.<sup>(7,9)</sup>

Encontrou-se, entre os entrevistados, um número significativamente maior de indivíduos pertencentes ao sexo feminino.<sup>(10)</sup> É constatado na literatura que mulheres idosas tendem a ter problemas de saúde mais crônicos e incapacitantes, devendo-se muito ao fato de possuírem expectativa de vida superior à dos homens.<sup>(11)</sup> Apesar do predomínio de idosas entrevistadas, elas possuíam bons indicadores de qualidade de vida, podendo isto ocorrer pela relativa baixa faixa etária das entrevistadas, assim ainda não convivendo plenamente com as dificuldades inerentes da terceira idade.

A capacidade funcional é um importante fator de impacto na qualidade de vida em idosos, resultando em maior influência do domínio físico.<sup>(12)</sup> Portanto, o maior número de mulheres entrevistadas nesta pesquisa pode ter resultado em maior contribuição do domínio físico no cotidiano do idoso. Dados obtidos, em relação à saúde, à funcionalidade física e à saúde percebida demonstram que o sexo feminino é um fator de risco mais importante, na medida em que as mulheres idosas são mais frágeis e se percebem como mais frágeis do que do que os homens idosos.<sup>(12)</sup>

O fator social possui grande significância na satisfação pessoal, visto que representa essencialmente as relações interpessoais, do indivíduo idoso, construídas ao longo de sua vida.<sup>(13)</sup> O domínio social abrange principalmente as atividades desta pessoa na comunidade que ela está inserida.<sup>(14)</sup> Observaram-se boas médias em relação a este fator interveniente. Este fato se faz interessante, pois assim constata-se a mudança de panorama em relação ao processo de envelhecer, deixando de ser uma situação de isolamento iminente para a pessoa.

O domínio psicológico engloba questões sobre o idoso e sua percepção de imagem corporal, autoestima, concentração etc. Observa-se que este foi o fator que alcançou as maiores médias, tanto em relação aos homens, quanto às mulheres. Este é um dado importante, por conta da grande prevalência de depressão, sentimentos negativos e outros agravos de cunho psicológico nesta fase da vida. Estes achados podem ser correlacionados com o fato de muitos dos idosos entrevistados relatarem possuir boa relação e apoio de seus familiares.

O domínio ambiental interfere na qualidade de vida, pois idosos que vivem em ambientes inseguros, por exemplo, são mais suscetíveis ao isolamento e à depressão, devido ao receio de saírem sozinhos de casa em razão da alta criminalidade, fato que os impede de manter atividades e círculos sociais mais amplos, influenciando diretamente na vida destes.<sup>(15)</sup> Estudos demonstram que a moradia e o ambiente físico adequados têm influência positiva na qualidade de vida do idoso,<sup>(1)</sup> mas, no presente estudo, não houve influência significativa destes fatores.

A análise dos fatores pertencentes aos domínios abrangidos nesta pesquisa em sua maioria está de acordo com relatos da literatura. Destaca-se, porém, a necessidade de realização de novos estudos, com o intuito de verificar quais outros fatores podem influenciar na qualidade de vida global do idoso.<sup>(16)</sup>

## CONCLUSÃO

A qualidade de vida é definida como a percepção de cada indivíduo, e seu posicionamento no contexto cultural e no sistema de valores da sociedade em que vive. É modelada por meio dos domínios social, ambiental, físico e psicológico e pelos fatores que os compõem e os regulam positiva e negativamente.

Os resultados deste estudo indicam que os idosos do Centro de Saúde Escola do Marco apresentaram bons escores de qualidade de vida para todos os domínios do WHOQOL-Bref, quando comparados à pontuação máxima dos escores para cada domínio e às médias encontradas para os diferentes domínios da qualidade de vida da população estudada. Os domínios físico e o social influenciaram mais em sua qualidade de vida.

Faz-se necessário ampliar cada vez mais o foco de atenção aos idosos e desenvolver estratégias de planejamento, com a implementação e a avaliação de programas de promoção de saúde do idoso, garantindo melhores condições de vida e saúde, de modo a propiciar um envelhecimento saudável e, consequentemente, uma melhor qualidade de vida.

É de suma importância ter uma abordagem mais ampla da área de geriatria e gerontologia na formação médica, além de aumentar a atenção ao idoso na Estratégia Saúde da Família. Deve ser fornecido um preparo adequado desde os Agentes Comunitários de Saúde até aos médicos, para que eles consigam manter um vínculo com a pessoa idosa, a entrevistem e atendam de maneira adequada, propiciando, desta forma, uma visão holística, que permita não apenas tratar da patologia do indivíduo, mas garantir uma terceira idade com o máximo de autonomia e dignidade.

## REFERÊNCIAS

1. Zimerman GI. Velhice: aspectos biopsicossociais. Porto Alegre: Artmed; 2000.
2. Mendes FR, Côrte B. O ambiente da velhice no país: por que planejar?. *Káiros*. 2009;12(6):197-202.
3. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2010. Brasília (DF): IBGE; 2011. [citado 2012 Ago 15]. Disponível em: [http://WWW.ibge.gov.br/home/presidência/noticias/noticia\\_visualizada.php?id\\_noticia=1866&id\\_pagina=1](http://WWW.ibge.gov.br/home/presidência/noticias/noticia_visualizada.php?id_noticia=1866&id_pagina=1)
4. Freitas EV, Py L. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 3a ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2011.
5. Virtuoso JF, Mazo GZ, Menezes EC, Cardoso AS, Dias RG, Balbé GP. Perfil de morbidade referida e padrão de acesso a serviços de saúde por idosos praticantes de atividade física. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2012;17(1):23-31.
6. Joia LC, Ruiz T, Donalisio MR. Condições associadas ao grau de satisfação com a vida entre populações de idosos. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(1):131-8.
7. Pereira RJ, Cotta RM, Franceschini S do C, Ribeiro R de C, Sampaio RF, Priore SE, et al. Contribuição dos domínios físico,

- social, psicológico e ambiental para a qualidade de vida global dos idosos. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2006;28(2):27-38. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-81082006000100005>
8. Garrido R, Menezes PR. O Brasil está envelhecendo: boas e más notícias por uma perspectiva epidemiológica. *Rev Bras Psiquiatr*. 2002;24(Supl 1):3-6.
  9. Organización Pan-Americana de La Salud. Las condiciones de salud em las Américas. Washington, DC: OPS. 1994.
  10. Palloni A, Pelaéz M. Histórico e natureza do estudo. In: Lebrão ML, Duarte YA, organizadores. O projeto SABE no município de São Paulo: uma abordagem inicial. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde. 2003. p. 15-32.
  11. Santos SR, Santos IB, Fernandes M das G, Henriques ME. Qualidade de vida do idoso na comunidade: aplicação da Escala de Flanagan. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2002;10(6):754-64. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692002000600002>
  12. Ribeiro AP, Souza ER de, Atie S, Souza AC de, Schilithz AO. A influência das quedas na qualidade de vida de idosos. *Rev. Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13(4):1265-73. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232008000400023>
  13. Braga MC, Casella MA, Campos ML, Paiva SP. Qualidade de vida medida pelo WHOQOL-BREF: Estudo com idosos residentes em Juiz de Fora/MG. *Rev APS*. 2011; 14(1):93-100.
  14. Carneiro RS, Falcone E, Clark C, Del Prette Z, Del Prette A. Qualidade de vida, apoio social e depressão em idosos: relação com habilidades sociais. *Psicol Reflex Crít*. 2007;20(2):229-37.
  15. Serbim AK, Figueiredo AE. Qualidade de vida de idosos em um grupo de convivência. *Scientia Meda (Porto Alegre)*. 2011; 21(4):166-72.
  16. O'Shea E. La mejora de la calidad de vida de las personas mayores dependientes. *Boletín Envejecimiento*. 2003;6:1-23.

# Perfil epidemiológico dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico atendidos em um hospital

## *Epidemiological profile of patients with ischemic stroke treated in a Hospital*

Matheus Curcio Locatelli<sup>1</sup>, Artur Fernandes Furlaneto<sup>2</sup>, Talita Nogarete Cattaneo<sup>3</sup>

Recebido da Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.

### RESUMO

**OBJETIVO:** Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico atendidos em um hospital. **MÉTODOS:** Pacientes vítimas de acidente vascular cerebral isquêmico no período de agosto a novembro de 2012 foram selecionados para o estudo e avaliados na alta hospitalar pela escala de Rankin e do *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), além da etiologia do acidente vascular cerebral isquêmico, por meio da classificação de *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST). **RESULTADOS:** Um total de 57 pacientes foram avaliados, sendo a maioria homem (56,1%). A escala de Rankin média foi de 3,2 e de 8,1 para o NIHSS. Foi observado aumento na pontuação de ambas, conforme o avançar da idade. A classificação TOAST mostrou maior prevalência de acidente vascular cerebral isquêmico de origem cardioembólica e aterosclerótico de grandes vasos, com 29,8% cada. **CONCLUSÃO:** O envelhecimento aumenta não apenas a prevalência do acidente vascular cerebral isquêmico, mas também sua gravidade, como observado nas escalas aferidas no estudo.

**Descritores:** Acidente vascular cerebral/epidemiologia; Acidente vascular cerebral/etiologia; Acidente vascular cerebral/classificação

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To describe the epidemiological profile of patients with ischemic stroke attended in a hospital. **METHODS:** Patients with ischemic stroke from August to November 2012 were selected for the study, and evaluated at the discharge from hospital through the Rankin Scale and the National Institutes

of Health Stroke Scale; the etiology of ischemic stroke was evaluated through the classification of the Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. **RESULTS:** A total of 57 patients were evaluated, with most of them being males (56.1%). The mean was 3.2 for the Rankin Scale, and 8.1 for the National Institutes of Health Stroke Scale; an increase in the score of both was observed as the age increased. The classification of Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment showed a higher prevalence of great vessels ischemic stroke of cardioembolic and atherosclerotic nature, with 29.8% each. **CONCLUSION:** Aging not only increases the prevalence of ischemic stroke, but also its severity, as observed in the scales used in the study.

**Keywords:** Stroke/epidemiology; Stroke/etiologia; Stroke/classification

### INTRODUÇÃO

Segundo a *American Heart Association* (AHA), o acidente vascular cerebral (AVC) acomete 795 mil pessoas ao ano sendo 610 mil o primeiro episódio e 185 mil ataques recorrentes. O número de mortes por AVC em 2008, em todo o mundo, foi de 134.148. Em média, a cada 4 horas o AVC resulta em um óbito. Quando contado separadamente das doenças cardiovasculares, o AVC ocupa a quarta causa de morte, atrás somente de doenças do coração, câncer e doenças respiratórias crônicas. No Brasil, foi observada queda da mortalidade por AVC entre 1980 e 2002 de 68,2 para 40,9 pacientes por 100 mil habitantes/ano. Esta redução espelha a melhoria das condições de saúde pública nas últimas décadas.<sup>(1)</sup>

No Brasil, o AVC foi responsável por 10% das mortes e 10% das admissões hospitalares no ano de 2005.<sup>(2)</sup> Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, do ano 2000 a 2009, houve redução na taxa de mortalidade, provavelmente devido ao melhor controle dos fatores de risco e assistência básica. Controles que ainda não foram suficientes para retirar o AVC da posição de principal causa de óbito no país. Neste mesmo período, pode-se observar um acréscimo no número de mulheres afetadas, embora, em números absolutos, homens ainda correspondam pela maior porcentagem. O Brasil tem, hoje, a quarta maior taxa de mortalidade por AVC entre todos os países da América Latina.<sup>(3)</sup>

Em se tratando de AVC isquêmico (AVCi), forma mais frequente de AVC correspondendo a aproximadamente 87% do total,<sup>(1)</sup> ele se subdivide quanto a sua etiologia pela classificação de *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST). Tal classificação estabelece cinco subtipos de AVCi: aterosclerose de

1. Polícia Militar do Estado de Santa Catarina, Criciúma, SC, Brasil.

2. Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC, Brasil.

3. Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.

Data de submissão: 21/06/2017 – Data de aceite: 22/06/2017

Conflito de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

Matheus Curcio Locatelli

Rua Vereador Matias Ricardo Paz, s/n, 9BPM – Jardim Maristela

CEP: 88815-205 – Criciúma, SC, Brasil

Tel.: (48) 3439-7465/(48) 99991-0080 – E-mail: matheuscurcio90@hotmail.com

grandes artérias (êmbolo/trombose), cardioembólico, oclusão de pequeno vaso (lacunar), AVC de outra etiologia determinada e AVC de etiologia indeterminada. Tal classificação é baseada em achados clínicos e radiológicos.<sup>(4)</sup> A taxa de letalidade por AVCI varia de 14 a 26%.<sup>(5)</sup>

Este estudo traçou um perfil dos pacientes vítimas de AVC atendidos em um hospital a fim de identificar as principais etiologias do AVCI segundo a classificação TOAST, além de letalidade e das incapacidades no momento da alta hospitalar, por meio das escalas de Rankin e *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS). O objetivo deste estudo foi descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico atendidos em um hospital.

## MÉTODOS

Este trabalho é um estudo transversal, descritivo, realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) no período de agosto a novembro de 2012.

Foram incluídos todos os pacientes vítimas de AVCI, tendo idade maior ou igual a 18 anos atendidos no HNSC, que aceitaram participar do estudo assinando um Termo de Consentimento. Caso o paciente estivesse impossibilitado de assinar o Termo de Consentimento, foi permitido que um familiar próximo o fizesse. Foram excluídos pacientes internados com seqüela de AVCI sem que houvesse um novo episódio e pacientes com investigação incompleta de AVCI atual. Não houve nenhuma recusa em participar do estudo, mas cinco pacientes foram excluídos por investigação incompleta.

As escalas Rankin modificada<sup>(6)</sup> e a NIHSS<sup>(7)</sup> foram aplicadas na alta hospitalar de cada paciente.

Dados foram coletados por meio de exames complementares e de imagem a partir do prontuário do paciente, com a finalidade de que se pudesse definir a etiologia da AVCI, segundo a classificação TOAST.

O programa *Epi Data 3.1* foi utilizado para análise estatística dos dados e a obtenção das frequências de interesse. O teste qui quadrado foi usado para variáveis qualitativas, e o teste *t* de Student para variáveis quantitativas. O valor considerado de significância estatística foi  $p < 0,05$  e intervalo de confiança de 95%.

Este projeto foi desenvolvido apenas após aprovação do Conselho de Ética da Universidade do Sul de Santa Catarina e da autorização do guardião dos prontuários, tendo assim acesso legal aos mesmos – protocolo 12.132.4.01.III.

## RESULTADOS

Foram avaliados 57 pacientes. A idade variou de 43 a 93 anos, tendo como média 68,1 (desvio padrão - DP±11,9) e mediana de 68. Houve discreta superioridade dos homens, com 56,1%. A idade foi dividida em três categorias para estudo: dos 40 a 59 anos, 60 a 79 e 80 ou mais. A taxa de letalidade do estudo foi de 17,5%.

A NIHSS teve como pontuação mínima zero e máxima de 35 pontos, com média de 8,1 pontos e mediana de 5,0. Pode-se observar uma pontuação maior nos pacientes com mais de 80

anos, com pontuação média de 14,5, bem acima das faixas etárias mais jovens, nas quais a média atingiu 7,0 para menores que 59 anos ( $p=0,08$ ) e 6,3 dos 60 aos 79 anos ( $p=0,048$ ). A maioria dos pacientes (63,8%) somou 8 pontos ou menos na NIHSS, sendo classificada como sintomatologia leve na alta hospitalar. Esta classe foi contemplada principalmente por indivíduos de menor idade – 26 dos 30 pacientes com sintomas leves tinham menos que 79 anos. A tabela 1 compara idade à pontuação dos pacientes, no momento da alta hospitalar, por meio da NIHSS.

A escala de Rankin modificada avalia o grau de incapacidade e teve como pontuação mínima zero e máxima de 6 pontos (Quadro 1). Novamente, foi observado que houve uma tendência: quanto maior a idade do paciente, também maior a incapacidade no momento da alta hospitalar ( $p=0,089$ ). Pode ser observado que 76,9% dos pacientes com idade igual ou superior a 80 anos tiveram Rankin superior a 2, enquanto que, na faixa etária mais jovem de nosso estudo (40 a 59 anos), metade dos pacientes alcançou Rankin menor ou igual a 2 ( $p=0,077$ ) (Tabela 2). Dos pacientes com 80 anos ou mais, 30,8% foram a óbito (pontuação máxima na escala de Rankin modificada de 6). A média da descrita faixa etária alcançou a pontuação 4,0, enquanto que, para idade inferior a 60 anos, 2,5. A média abrangendo todas as idades foi de 3,2, e a mediana foi 4,0.

**Tabela 1.** Comparação dos pacientes em relação à sintomatologia, graduada pela *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), e idade no momento da alta hospitalar

NIHSS	40-59 anos (%)	60-79 anos (%)	≥80 anos (%)
Leve	77,8	60	44,4
Leve/moderado	5,6	30	22,2
Moderado	11,1	10	11,1
Moderado/grave	5,6	0	11,1
Grave	0	0	11,1

**Quadro 1.** Escala de Rankin modificada

Pontuação	Descrição
0	Sem sintomas
1	Sem incapacidade significativa apesar dos sintomas, realiza todos deveres e atividades usuais
2	Incapacidade leve, incapaz de realizar todas as atividades prévias, mas é capaz de cuidar de si próprio
3	Incapacidade moderada, necessita de alguma ajuda, mas capaz de caminhar sem assistência
4	Incapacidade moderadamente grave, incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender suas necessidades físicas sem assistência
5	Incapacidade grave, acamado, incontinente, requer constante atenção e cuidados de enfermagem
6	Óbito

Fonte: modificada de Hacke et al.<sup>(8)</sup>



A etiologia do AVCi, segundo a classificação TOAST, foi comparada com sexo (Tabela 3) e idade (Tabela 4). Os exames complementares utilizados para a investigação etiológica do AVCi e seus respectivos percentuais, foram: 22,8% para Doppler transcraniano, 71,9% para Doppler de carótidas e vertebrais, 98,2% para tomografia de crânio, 31,57% para ressonância magnética de crânio, 36,8% para ecocardiograma transtorácico, 8,7% para angiorressonância de vasos cervicais, 12,2% para angiorressonância de vasos cerebrais, 8,7% para angiografia de carótidas e 100% para eletrocardiograma.

Quanto à etiologia do AVCi, os de origem cardioembólica e por aterosclerose de grandes artérias atingiram igual percentual, e homens apresentaram significativamente uma maior taxa de AVCi cardioembólico, enquanto que o sexo feminino deteve uma maior proporção de AVCi por aterosclerose de pequenas artérias, perfazendo 36,0% do total. Houve ainda predomínio de AVCi de grandes vasos na faixa etária mais jovem de nosso estudo e cardioembólico na mais avançada.

## DISCUSSÃO

A escala de Rankin modificada é utilizada na maioria dos estudos para avaliação do prognóstico, sendo dividida em favorável (Rankin zero a 2) e desfavorável (Rankin maior ou igual a 3).

**Tabela 2.** Pacientes graduados em cada faixa etária, divididos conforme a pontuação na escala de Rankin modificada

Rankin	40-59 anos (%)	60-79 anos (%)	≥80 anos (%)
≤2	50	38,5	23,1
>2	50	61,5	76,9

Fonte: modificada de Hacke *et al.*<sup>(8)</sup>

**Tabela 3.** Classificação dos pacientes quanto à etiologia do acidente vascular encefálico isquêmico (AVCi), em relação ao sexo

Etiologia do AVCi	Homens (%)	Mulheres (%)	Total (%)	Valor de p
Aterosclerótico de grandes artérias	10 (31,3)	7 (28,0)	17 (29,8)	0,790
Cardioembólico	12 (37,5)	5 (20,0)	17 (29,8)	0,152
Aterosclerótico de pequenos vasos	7 (21,9)	9 (36,0)	16 (28,1)	2,39
AVC de outra causa determinada	0 (0)	1 (4,0)	1 (1,8)	0,254
AVC de etiologia indeterminada	3 (9,4)	3 (12,0)	6 (10,5)	0,749
Total	32 (100)	25 (100)	57 (100)	0,370

AVC: acidente vascular cerebral.

**Tabela 4.** Classificação dos pacientes quanto à etiologia do acidente vascular encefálico isquêmico (AVCi), em relação à idade

Etiologia do AVCi	40-59 anos (%)	60-79 anos (%)	≥80 anos (%)	Valor de p
Aterosclerótico de grandes artérias	7 (38,8)	6 (23,0)	4 (30,7)	0,529
Cardioembólico	4 (22,2)	7 (26,9)	6 (46,1)	0,339
Aterosclerótico de pequenos vasos	5 (27,7)	8 (30,7)	3 (23,0)	0,878
AVC de outra causa determinada	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)	0,451
AVC de etiologia indeterminada	2 (11,1)	4 (15,3)	0 (0)	0,176
Total	18 (100)	26 (100)	13 (100)	0,499

AVC: acidente vascular cerebral.

Rankin desfavorável foi encontrada em 61,3% dos pacientes avaliados em nosso estudo. Em Lisboa, Portugal, outro estudo observou Rankin maior ou igual a 3 em 66% dos 103 pacientes estudados.<sup>(9)</sup> Esta divisão adquire ainda maior importância em um outro estudo feito em Joinville (SC), no ano de 2003, com 74 pacientes, o qual adicionou aos seus pacientes com Rankin entre zero e 2, além do prognóstico favorável, como independentes clinicamente de cuidadores; e aos com Rankin maior ou igual a 3, como dependentes.<sup>(10)</sup>

Na alta hospitalar, 76,9% dos pacientes mais idosos (80 anos ou mais) tiveram Rankin maior ou igual a 3, resultado semelhante ao de um outro estudo de Portugal, no qual foram avaliados 142 pacientes com AVCi, no período de 2003 a 2005. Neste estudo, 81,3% dos pacientes com idade igual ou superior a 80 anos tiveram Rankin igual ou superior a 3.<sup>(11)</sup> Metade dos nossos pacientes (50,1%), com idade entre 40 e 59 anos teve Rankin desfavorável à alta hospitalar. Pacientes mais idosos apresentaram maior incapacidade do que pacientes mais jovens.

A média da escala de Rankin modificada foi de 3,2, sendo que dez pacientes atingiram pontuação máxima de 6, na escala. Dados semelhantes foram encontrados em uma análise do perfil epidemiológico do AVCi realizado em um hospital de Florianópolis (SC), o qual teve como base 47 pacientes, dos quais 4 foram a óbito e obtiveram um Rankin médio de 3 pontos; da totalidade de pacientes deste último estudo, 12,8% receberam terapia trombolítica, prática não disponível em nosso hospital.<sup>(12)</sup>

A NIHSS de nosso estudo foi comparada a outro estudo, realizado na mesma entidade, no ano de 2007. Em tal ocasião, foram avaliados 40 pacientes, vítimas de AVCi, no período de 4 meses, dos quais 5 foram a óbito. Dos 35 pacientes nos quais foi aplicada a NIHSS, 62,5% foram classificados como portadores de sintomatologia leve à alta hospitalar, enquanto 10%, grave. Dados semelhantes foram encontrados por nós, tendo em vista

que, dos 47 pacientes sobreviventes de nosso estudo, 63,8% tiveram sintomas leves à classificação da NIHSS à alta hospitalar, enquanto 2% apresentaram sintomas graves. No estudo passado, a média obtida da NIHSS foi 4, tendo mínima de zero e máxima de 24,<sup>(13)</sup> taxas significativamente diferentes das encontradas por nós, cuja média foi 8 e a máxima, 35.

Valente et al., realizaram um estudo com 463 pacientes, no período de 1989 a 1993, comparando a gravidade da sintomatologia entre vítimas de AVC jovens e adultos. Naquela ocasião, 14% da totalidade de AVC aconteceu em jovens menores que 55 anos, grupo que apresentou considerável menor morbidade e mortalidade (12,3%), se comparado a idosos, taxados pelo estudo como maiores de 65 anos. Neste último grupo, houve 30,4% de óbitos.<sup>(14)</sup> Nenhum de nossos pacientes com idade igual ou menor que 59 anos faleceu, fato ocorrido com 25,6% dos maiores que 60 anos. A extrema faixa etária observada por nós – idade maior ou igual a 80 anos – teve NIHSS média de 14 e atingiu a máxima pontuação aferida no índice, 35 pontos; 52,2% dos pacientes, com idade igual ou superior a 80 anos, tiveram NIHSS maior ou igual a 9 em nosso estudo, sendo classificados, ao menos, como portadores de sintomatologia leve/moderada no momento da alta hospitalar – porcentagem esta semelhante à observada em 142 pacientes, dos quais 55,6% com esta mesma idade tiveram NIHSS igual ou maior que 9 à alta hospitalar.<sup>(11)</sup>

Utilizando os critérios TOAST, observamos igualdade entre as classificações etiológicas aterosclerótica de grandes artérias e cardioembólica. Ambas foram mais prevalentes em homens em nosso estudo. O estudo LuSt (*The Ludwigshafen Stroke Study*), na Alemanha, também encontrou esta prevalência, mas o AVCi cardioembólico foi ligeiramente maior em mulheres.<sup>(15)</sup> Kolominsky et al. demonstraram na Alemanha prevalência duas vezes maior de AVCi cardioembólico em mulheres, enquanto homens apresentaram duas vezes mais AVCi aterosclerótico de grandes vasos.<sup>(16)</sup> Este último estudo constatou maior prevalência de AVCi de pequenos vasos em homens, contrastando com os dados apresentados por nós. Apesar da diferença, os números não divergem demasiadamente na literatura, em relação ao sexo, no que diz respeito a esta etiologia do AVCi.<sup>(15,16)</sup>

É importante ressaltar que diferentes fatores de risco, como dislipidemia, *diabetes mellitus*, sedentarismo, hipertensão arterial, dentre outros, estão associados com diferentes etiologias do AVCi na classificação TOAST.<sup>(16)</sup> Este motivo pode explicar, em parte, as diferenças etiológicas encontradas na literatura.

O AVCi de origem indeterminada foi o de menor prevalência encontrada pelo LuSt<sup>(15)</sup> e o segundo menos frequente encontrado por nós, totalizando apenas 6 (10,5%) pacientes, dos 57 avaliados. Outros estudos, realizados em Joinville e em Natal (RN), encontraram altas taxas de AVCi indeterminado: 34,8% e 64,5% respectivamente.<sup>(17,18)</sup> Estes dados podem ser atribuídos a uma pobre investigação da etiologia do AVCi. Nosso estudo utilizou uma ampla gama de exames paraclínicos, englobando exames radiológicos, fundamentais para a investigação etiológica do AVCi, além de exames de imagem vascular, intra e extracraniana. A limitação de nosso estudo foi encontrada no baixo número de pacientes. Ressalta-se que pacientes com investigação imaginológica incompleta foram excluídos de nosso estudo.

Quando comparamos a classificação TOAST com a idade encontramos dados divergentes na literatura, principalmente em relação a faixas etárias mais jovens, como cita estudo realizado entre os anos de 1997 e 2000, em Zurique, que contou com 203 pacientes de 16 a 45 anos. Foi observada uma maior frequência de AVCi de etiologia indeterminada e apenas 4% de AVCi de grandes vasos, correspondendo a menor parcela desse estudo;<sup>(19)</sup> tais dados contrastaram com o que foi observado por nós, visto que o AVCi de grandes vasos correspondeu a 38,8% de AVCi para a faixa etária mais jovem de nosso estudo. Por outro lado a etiologia mais frequente nos pacientes mais idosos de nosso estudo foi semelhante à encontrada por Kolominsky et al; ambos os estudos evidenciaram AVCi cardioembólico como grande responsável pelo acometimento nesta população apresentando taxas de 46,1% e 51,2%,<sup>(16)</sup> respectivamente.

A classificação TOAST se faz necessária e deve ser investigada, pois o AVCi não deve ser considerado uma doença homogênea. Esquemas de prevenção primária e secundária são formados, tendo por base cada etiologia separadamente, proporcionando desta forma diferentes estratégias de controle e tratamento.<sup>(16)</sup>

## CONCLUSÃO

A gravidade encontrada em nosso pacientes foi maior conforme a idade progredia. Pacientes com faixa etária igual ou superior a 80 anos, tiveram prognóstico mais reservado. Este fato pode ser observado nas escalas aplicadas no momento da alta hospitalar: a NIHSS, abrangendo principalmente sintomatologia leve/moderada a grave, e a escala de Rankin modificada, que mostrou que estes pacientes apresentaram prognóstico desfavorável e que se tornaram possivelmente pacientes dependentes de cuidadores.

Os subtipos de acidente vascular cerebral isquêmico mais frequentes em nosso estudo foram o cardioembólico e o aterosclerótico de grandes artéria. Ambos foram mais frequentes no sexo masculino. Houve maior porcentagem de ateroscleróticos de pequenas artérias no sexo feminino. A ampla gama de exames imaginológicos utilizada em nosso estudo possibilitou que a maioria dos pacientes tivesse sua etiologia determinada, permitindo, que fosse aplicada uma terapêutica adequada a cada subtipo de acidente vascular cerebral isquêmico.

## REFERÊNCIAS

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-e220. Erratum in: *Circulation*. 2012;125(22):e1002. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046
2. Oliveira-Filho J, Martins SC, Pontes-Neto OM, Longo A,

- Evaristo EF, Carvalho JJ, Fernandes JG, Zétola VF, Gagliardi RJ, Vedolin L, Freitas GR; Executive Committee from Brazilian Stroke Society and the Scientific Department in Cerebrovascular Diseases. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(8):621-9.
3. Garritano CR, Luz PM, Pires ML, Barbosa MT, Batista KM. Análise da tendência da mortalidade por acidente vascular cerebral no Brasil no Século XXI. *Aqr Bras Cardiol* 2012;98(6):519-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000041>
  4. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
  5. Pires SL, Gagliardi RJ, Gorzoni ML. Estudo das frequências dos principais fatores de risco para acidente vascular cerebral isquêmico em idosos. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(3-B):844-51.
  6. Wilson JT, Harendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;33(9):2243-6.
  7. Longo AL, Moro CH, Cabral NL. Trombólise endovenosa com Alteplase em AVC Isquêmico. *Rev Neurociências*. 2004;12(3):134-40.
  8. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274(13):1017-25.
  9. Fonseca T, Clara JG. Resultados do primeiro ano de funcionamento da UAVC do Hospital de Pulido Valente, S.A. *Rev Port Cardiol*. 2004;23(10):1227-41.
  10. Cabral NL, Moro C, Silva GR, Scola RH, Werneck LC. Study comparing the stroke unit outcome and conventional ward treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(2-A):188-93.
  11. Soares IM. *Enfarte cerebral e incapacidade em idosos*. Faculdade de Ciências Médicas: Universidade de Lisboa; 2008.
  12. Moro A, Bresciani AP, Albino PH, Bertotti MM, Oliveira MV, Martins GL. Perfil dos pacientes acometidos com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico no Hospital Governador Celso Ramos. *ACM Arq Catarin Med*. 2013;42(1):63-7.
  13. Bruch TP, Claudino R, Ghizoni E. Análise dos pacientes internados com Acidente vascular Encefálico Isquêmico em um hospital do sul de Santa Catarina. *Arq Catarin Med*. 2010;39(4):34-9.
  14. Valente J, Branco A, Pais F, Alves L, Botelho B, Nora M. Estudo comparativo do acidente vascular cerebral no adulto jovem e no idoso. *Med Interna* 1996;3(4):216-20.
  15. Palm F, Urbanek C, Wolf J, Buggle F, Kleemann T, Hennerici MG, et al. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(1):69-75.
  16. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735-40.
  17. Cabral NL, Longo AL, Moro CH, Amaral CH, Kiss HC. Epidemiologia dos acidentes cerebrovasculares em Joinville, Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997;55(3-A):357-63.
  18. Martins Jr ANN, Figueiredo MM, Rocha OD, Fernandes MA, Jeronimo SM, Dourado Jr ME. Frequency of stroke types at an emergency hospital in Natal, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65(4-B):1139-43.
  19. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(2):191-5.

# Causas de abandono do tratamento entre portadores de tuberculose

## *Reasons for treatment abandonment among tuberculosis patients*

Antonia Margareth Moita Sá<sup>1</sup>, Laryssa de Aquino Santiago<sup>1</sup>, Natasha Valente dos Santos<sup>1</sup>, Nina Pinto Monteiro<sup>1</sup>, Paulinne Hellen Assunção Pinto<sup>1</sup>, Anita Maués de Lima<sup>1</sup>, Pedro Luis Iwasaka-Neder<sup>1</sup>

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

### RESUMO

**OBJETIVO:** Identificar e analisar as causas de abandono do tratamento da tuberculose entre pacientes em retratamento, por abandono anterior. **MÉTODOS:** Estudo descritivo, transversal, constituído por análise qualitativa, realizado por meio de análise de prontuários, entrevistas e aplicação de questionários a pacientes que reingressaram no tratamento de tuberculose após abandono, no período de abril de 2013 a abril de 2014, no município de Belém (PA). **RESULTADOS:** Os fatores mais citados pelos pacientes como motivadores do abandono do tratamento de tuberculose foram: melhora dos sintomas após o início do uso dos medicamentos (seis respostas), uso de drogas ilícitas (cinco respostas), falta de conhecimento da tuberculose e de seu tratamento (três respostas), uso de bebidas alcoólicas (três respostas), falta de dinheiro para ir ao posto (3 respostas), problemas familiares e falta de apoio familiar (três respostas). Essas causas foram apontadas como os principais motivadores do não seguimento do tratamento, o que correspondeu a 63,9% de todas as respostas. **CONCLUSÃO:** Diversos fatores ocasionaram o abandono do tratamento da tuberculose. São necessárias mais ações que aumentem a compreensão e conhecimento da doença pelo paciente.

**Descritores:** Tuberculose; Pacientes desistentes do tratamento; Falha de tratamento; Equipe de assistência ao paciente

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To identify and analyze the causes of treatment abandonment among tuberculosis patients in retreatment

due to previous abandonment. **METHODS:** A descriptive, cross-sectional study consisting of qualitative analysis, carried out through an analysis of medical records, interviews and questionnaires applied to patients who rejoined treatment of tuberculosis after abandonment, from April 2013 to April 2014, in the city of Belem, state of Para. **RESULTS:** The factors that are most cited by patients as causes of abandonment of TB treatment were: improvement of symptoms after the start of drug use (six answers), illicit drug use (five answers), lack of knowledge about tuberculosis and its treatment (three answers), the use of alcohol (three answers), lack of money to go to the hospital (three answers), family problems and lack of family support (three answers). These causes are cited as the main reasons for not following the treatment, which corresponded to 63.9% of all responses. **CONCLUSION:** There are several factors that cause abandonment of tuberculosis treatment. More actions to increase patient understanding and knowledge of the disease are needed.

**Keywords:** Tuberculosis; Patient dropouts; Treatment failure; Patient care team

### INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa ainda considerada um grave problema de saúde pública no âmbito mundial.<sup>(1-3)</sup> Em 2012, cerca de 8,6 milhões pessoas desenvolveram a doença, e 1,3 milhão delas evoluíram ao óbito. A maioria destes casos ocorreu entre homens, porém a taxa da infecção entre as mulheres também é elevada.<sup>(4)</sup>

O Brasil é o 16º colocado no *ranking* dos 22 países com maior carga de TB no mundo.<sup>(5)</sup> Segundo o Ministério da Saúde, estima-se que mais de 50 milhões de pessoas estejam infectadas pelo bacilo causador da doença.<sup>(6)</sup>

No ano de 2013, foram notificados 71.123 casos novos de TB no Brasil.<sup>(5)</sup> O Pará registrou 3.517 casos novos em 2012, sendo o sexto Estado com maior taxa de incidência. Belém é a quarta capital em incidência da doença.<sup>(7)</sup>

É considerado abandono quando o paciente, após ter iniciado o tratamento, deixa de comparecer à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos, após a data apazada para seu retorno.<sup>(3,8)</sup>

Um dos maiores desafios para o controle da TB no Brasil atualmente são os casos de retratamento (grupo formado pelos casos de recidiva e reingressos após abandono). Estes apresentam maior chance de desfecho desfavorável para a doença, como óbito, abandono e multirresistência aos fármacos de tratamento para a TB.

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

Data de submissão: 5/10/2016 – Data de aceite: 10/10/2016

Conflitos de interesse: não há.

Fontes de auxílio à pesquisa: não há.

#### Endereço para correspondência:

Pedro Luis Iwasaka-Neder

Travessa Perebebuí, 2.623 – Marco

CEP: 66087-662 – Belém, PA, Brasil

Cel: (91) 98235-8573 – E-mail: plineder@gmail.com

**Número de aprovação no CEP:** Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade do Estado do Pará 06755913.8.0000.5174; Comitê de Ética em Pesquisa do Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade do Estado do Pará 12503213.9.0000.5170

Várias são as causas para o abandono do tratamento da TB. Dentre elas, observam-se: falta de informação sobre a doença, uso de drogas (ilícitas, alcoolismo e tabagismo), crença da obtenção da cura por meio da fé, baixo nível socioeconômico, intolerância medicamentosa, regressão dos sintomas no início da terapêutica, longo tempo e grande quantidade de comprimidos no tratamento, baixo nível de escolaridade, não inserção no mercado de trabalho, efeitos colaterais dos medicamentos (náuseas e vômitos), falta do apoio familiar, presença de outras doenças (por exemplo: HIV) e irregularidades no serviço de saúde.<sup>(8,9)</sup>

Analisando o percentual de abandono do tratamento da TB no Brasil, verifica-se que a taxa de abandono é, em média, de 8,79%. O valor do estabelecido como meta pelo Plano Nacional de Combate à Tuberculose (PNCT) é de 5%.<sup>(10)</sup>

No Estado do Pará, em 2012, foram contabilizados 407 casos de abandono, ou seja, o equivalente a uma taxa de 11,57%; deste total, Belém registrou 206 casos.<sup>(7)</sup>

Sendo portanto 201 casos no resto do estado. Na capital, foram verificados 25 casos de reingresso após abandono do tratamento de TB no ano de 2012. Estes dados são referentes aos pacientes residentes em Belém tratados nas unidades de saúde do município.<sup>(11)</sup>

Diante deste quadro, observa-se a necessidade da investigação dos motivos que levam ao abandono do tratamento de TB entre os pacientes, de modo que possam ser adotadas estratégias mais eficazes pelas equipes de saúde e pelo governo no combate destas elevadas taxas e suas consequências, buscando atingir a meta estabelecida pelo PNCT.

O objetivo do presente estudo foi identificar e analisar as principais causas de abandono do tratamento de TB em pacientes em retratamento.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, transversal, quali-quantitativo, realizado por meio de entrevistas e da aplicação de questionários elaborados pelos próprios pesquisadores, aplicados a pacientes que reingressaram no tratamento de TB após o abandono em 27 unidades de saúde do município de Belém. Inicialmente 30 unidades seriam estudadas, entretanto, apenas 27 possuíam o programa de TB implantado, estando aptas a participarem. Os formulários foram aplicados a todos os pacientes maiores de 18 anos que se encontravam em retratamento de TB por abandono e que aceitaram participar da pesquisa, totalizando 15 indivíduos, entre abril de 2013 e abril de 2014. Os critérios de exclusão foram ser menor de 18 anos de idade e não aceitar participar da pesquisa.

Todos os pacientes do presente estudo foram analisados segundo as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466/12) do Conselho Nacional de Saúde, respeitando os preceitos pregados pela Declaração de Helsinki e pelo Código de Nuremberg, após aprovação do anteprojeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Os instrumentos de estudo foram aplicados individualmente, de forma reservada, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para análise e interpretação dos dados, utilizou-se o *software Bioestat*, versão 5.0.

## RESULTADOS

Dos 15 pacientes que reingressaram para tratamento após abandono, 93,3% eram do sexo masculino, 66,6% possuíam entre 30 e 49 anos e 79,99% apresentavam Ensino Fundamental incompleto ou menos tempo de estudo. Entre os entrevistados, 33,3% estavam desempregados, 46,7% trabalhavam sem carteira assinada e 73,3% estavam nas classes C1 ou inferior, de acordo com os critérios de classificação econômica da Associação Brasileira de Estudos Populacionais (ABEP) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Variáveis sociodemográficas dos pacientes que reingressaram após abandono do tratamento de tuberculose nas Unidades Básicas de Saúde. Belém (PA), Brasil, abril de 2013 a abril de 2014

Variáveis sociodemográficas	n	%
Sexo		
Masculino	14	93,3
Feminino	1	6,7
Idade		
20-29	3	20
30-39	5	33,3
40-9	5	33,3
50-59	1	6,7
≥60	1	6,7
Escolaridade		
Analfabeto	2	13,3
1ª-4ª série incompleta do Ensino Fundamental	3	20
4ª série completa do Ensino Fundamental	2	13,3
5ª-8ª série incompleta do Ensino Fundamental	5	33,3
Ensino Fundamental completo	1	6,7
Ensino Médio incompleto	0	0
Ensino Médio completo	2	13,3
Ocupação atual		
Empregado com carteira assinada	1	6,7
Empregado sem carteira assinada	7	46,7
Aposentado	2	13,3
Desempregado	5	33,3
Ingestão de álcool		
Sim	5	33,3
Não	10	66,7
Crítérios ABEP		
A1	0	0
A2	0	0
B1	1	6,7
B2	3	20
C1	2	13,3
C2	4	26,7
D	2	13,3
E	3	20

ABEP: Associação Brasileira de Estudos Populacionais.

Verificou-se que 26,6% abandonaram duas ou mais vezes previamente o tratamento e 46,6% abandonaram o tratamento durante o segundo e terceiros meses de terapêutica (Tabela 2).

As causas mais citadas pelos pacientes como motivadoras do abandono foram as relacionadas ao paciente; 58,3% das respostas se associaram a esta categoria, sendo que a subcategoria “hábitos de vida” obteve maior frequência de citações (38,1). Dentro dos hábitos de vida, o uso de drogas ilícitas foi a citação mais prevalente, com cinco respostas. A categoria de causas de abandono relacionadas ao tratamento reuniu 19,4% das respostas, seguida pelas relacionadas ao serviço de saúde (13,9%) e outras causas (8,4%) (Tabela 3).

**Tabela 2.** Variáveis de tratamento anterior dos pacientes que reingressaram, após abandono do tratamento de tuberculose nas Unidades Básicas de Saúde. Belém (PA), Brasil, abril de 2013 a abril de 2014

Variáveis de tratamento anterior	n	%
Abandonos prévios		
1	11	73,4
2	2	13,3
3 ou +	2	13,3
Tempo de tratamento até o abandono, meses		
1	4	26,7
2-3	7	46,6
4-5	4	26,7

**Tabela 3.** Causas de abandono relatadas pelos pacientes que reingressaram após abandono do tratamento de tuberculose nas Unidades Básicas de Saúde. Belém (PA), Brasil, abril de 2013 a abril de 2014

Causas de abandono	n	%
Relacionadas ao serviço de saúde	5	13,9
Falta de explicação sobre a tuberculose e seu tratamento	3	
Atendimento ruim dos profissionais	1	
Distância do posto	1	
Relacionadas ao tratamento	7	19,4
Desconforto, vômito, diarreia, ou outro sintoma ao tomar o medicamento	1	
Melhora dos sintomas após início do tratamento	6	
Relacionadas ao paciente	21	58,3
Uso de drogas ilícitas	5	
Uso de bebidas alcoólicas	3	
Falta de tempo para ir ao posto	1	
Não conseguia ser liberado do trabalho para ir às consultas	1	
Falta de dinheiro para ir ao posto	3	
Foi preso	1	
Problemas familiares e falta de apoio familiar	3	
Ficou abalado psicologicamente	2	
Diabetes tipo 2	1	
Doença não especificada	1	
Outras causas	3	8,4
Não quis tomar a medicação	2	
Cura pela fé	1	

## DISCUSSÃO

A realização deste estudo proporcionou o conhecimento dos principais fatores sociodemográficos e as causas relacionadas ao abandono do tratamento. Foi observado que a maioria dos pacientes em retratamento de TB por abandono anterior foi do sexo masculino, conforme a literatura.<sup>(12)</sup> Este resultado pode ser justificado pela maior incidência e pelo maior número de abandono do tratamento de TB por este grupo.<sup>(13)</sup> Em Belém, no ano de 2012, a taxa de incidência de TB em homens foi aproximadamente o dobro que em mulheres, sendo observada semelhante relação nos dados agrupados de todo o país, no mesmo período.<sup>(7)</sup> Naquele mesmo ano, houve também predominância do sexo masculino entre os que reingressaram para tratamento após o abandono.<sup>(11)</sup> Abordagem da adesão ao tratamento da TB dentro do universo composto por homens e mulheres observou que os homens, em especial os mais jovens, os solteiros e os separados aderem menos às recomendações médicas, pois procuram preservar seu modo de vida, com festas, bebida e fumo acreditando, que não possam esmorecer com dores no corpo e com doenças, e, menos ainda, modificar hábitos, durante um período de 6 meses.<sup>(14)</sup>

A TB afeta principalmente a população economicamente ativa, sobretudo os homens em idade produtiva,<sup>(15)</sup> fato demonstrado na pesquisa pelo predomínio dos pacientes nas faixas etárias de 30 a 39 e 40 a 49 anos. Estes dados retratam um dos problemas sociais gerados pela TB, que é a incapacidade ao trabalho de uma faixa etária produtiva, impedindo, muitas vezes, que o único provedor de renda da família a obtenha, levando à situação de precariedade e exclusão social.<sup>(16)</sup>

O analfabetismo e a baixa escolaridade (abaixo do Ensino Médio incompleto) são condições que refletem um conjunto de determinantes socioeconômicos precários, que aumentam a vulnerabilidade à TB, sendo responsáveis pelo aumento de sua incidência e pela menor adesão ao tratamento. Diversos estudos apontam a baixa escolaridade como importante fator preditivo ao abandono do tratamento.<sup>(12,17,18)</sup> Dentre os pacientes da pesquisa, a maioria possuía grau de escolaridade até o Ensino Fundamental incompleto, indicando, novamente, que a baixa escolaridade está relacionada ao maior número de abandonos. A baixa escolaridade é uma condição que reflete um conjunto de determinantes socioeconômicos precários, que aumentam a vulnerabilidade à TB, sendo responsáveis pelo aumento de sua incidência e pela menor adesão ao tratamento.<sup>(19)</sup> É importante que os profissionais adequem sua linguagem para que haja um maior entendimento e, assim, ocorra adesão efetiva ao tratamento.<sup>(20)</sup>

O desemprego e o emprego informal também têm sido identificados como preditores do abandono do tratamento de TB.<sup>(18)</sup> De acordo com o Ministério da Saúde, 61,5% dos pacientes que abandonam o tratamento de TB estão desempregados ou inseridos no mercado de trabalho informal.<sup>(21)</sup> Estatística semelhante foi detectada na atual pesquisa, que evidenciou predomínio de pacientes desempregados ou trabalhando sem carteira assinada. Este cenário aponta o forte teor social da doença, que atinge, em sua maioria, indivíduos pobres com baixo grau de instrução,<sup>(21)</sup> Tal fato também foi evidenciado na pesquisa, pois, juntos, 73,3% dos pacientes eram das classes C1, C2, D e E, de acordo com os critérios da ABEP.

No estudo, 26,6% dos pacientes em retratamento por abandono possuíam dois ou mais tratamentos anteriores, demonstrando que o abandono prévio é fator causal para uma nova desistência do tratamento de TB. Alguns pesquisadores observaram que, entre os pacientes com abandono prévio, a densidade de novo abandono foi quase três vezes maior que nos virgens de tratamento.<sup>(13,15)</sup> Os casos de retratamento de TB representam um desafio à saúde pública. Uma das principais limitações para o combate e a cura da doença é o abandono do tratamento, que implica não só no aumento de custo do seguimento dos pacientes, como também em menor chance de cura, além de facilitar o desenvolvimento de bacilos resistentes, podendo levar a um desfecho como multirresistência às drogas, novo abandono ou mesmo óbito.<sup>(17)</sup>

Uma questão importante no controle do abandono é o conhecimento do mês de sua ocorrência. O estudo demonstrou que os abandonos ocorreram ao longo dos 5 primeiros meses do tratamento da doença, porém esta taxa foi maior nos segundo e terceiro meses de tratamento, período coincidente com a redução dos sintomas clínicos. Tal fato está de acordo com diversos estudos que observaram taxas de abandono predominantes na primeira metade do tratamento.<sup>(12,13,15)</sup> Outros estudos ainda afirmam que, a partir destes meses, o risco de abandono aumenta bastante, pois muitos dos pacientes acreditam estar livres da doença, uma vez que se encontram assintomáticos.<sup>(14)</sup>

As causas de abandono associadas a características do paciente foram as mais relatadas durante as entrevistas, seguidas daquelas relacionadas ao tratamento e ao serviço de saúde.

A frequência de respostas que justificam o abandono do tratamento pelo uso de drogas ilícitas foi superior ao de bebidas alcoólicas. Estas causas de não adesão representaram os motivos mais referidos. Estudos de revisão sistemática evidenciam a ampla quantidade de citações do alcoolismo na literatura, seguido do uso de drogas ilícitas, sem especificação pelo tipo de droga, em sua maioria, associado ao alcoolismo e, por último, o tabagismo, que apresenta números muito variáveis, algumas vezes aparecendo como principal causa de abandono.<sup>(6,20)</sup> Em diversos estudos, pode-se verificar que o consumo de álcool é o fator mais presente nos pacientes com TB, conduzindo-os ao abandono de tratamento.<sup>(12,15)</sup> No entanto, a maioria dos pacientes entrevistados afirmou que não fazia uso de bebidas alcoólicas. É relevante que o uso diário de bebida alcoólica é fator de risco para o abandono do tratamento e está relacionado à TB pulmonar.<sup>(20)</sup>

Os pacientes que são usuários de drogas possuem dificuldades relacionadas com o processo de dependência química e, assim, não investem em seu autocuidado, recorrendo menos ao suporte social para o tratamento da doença, o que é causado por seu comportamento de autonomia, independência e hostilidade, longe de desejar procurar ajuda. Isto ocorre tanto em um tratamento autoadministrado quanto em um supervisionado.<sup>(2,22)</sup> Assim, nota-se o quanto são necessários o monitoramento frequente, o apoio e a compreensão, além da promoção de informações acessíveis e de condições para o estabelecimento de um vínculo entre usuário e profissional da saúde, para que se obtenha uma terapia bem-sucedida, com a cura do indivíduo e a redução das taxas de abandono do tratamento.<sup>(23)</sup>

Verificou-se a predominância de respostas relacionando a melhora dos sintomas após início do tratamento como fator de abandono. Este fato também é citado por diversos autores.<sup>(24)</sup> O tratamento da TB exige alto grau de adesão às medicações, e, logo que há melhora após os primeiros dias da terapêutica medicamentosa (ganho de peso e bem-estar), há probabilidade de abandono da medicação.<sup>(24)</sup> A melhora clínica do doente, com taxa de negatividade de 80%, ocorre ao final do segundo mês. Entretanto, ele permanece bacilífero, mas não se sente estimulado para concluir seu tratamento. É essencial alertar os usuários sobre aspectos básicos do tratamento, como a ocorrência de reações adversas, principalmente os efeitos menores, mais frequentes e controláveis, de forma a reduzir o índice de abandono.<sup>(12)</sup>

A informação sobre o tratamento da TB é indiscutivelmente necessária para que o paciente prossiga tomando seus medicamentos. Apesar de muitos estudos apontarem para a falha dos profissionais de saúde em instruírem corretamente os pacientes em relação às características da terapêutica medicamentosa, sejam elas sobre efeitos adversos ou tempo de tratamento, o que ainda se nota nas unidades de saúde é o pouco cuidado com esta temática. A maioria dos pacientes recebe as informações sobre TB somente no momento de seu diagnóstico, não havendo palestras e nem grupos de reuniões que possam contribuir para um conhecimento mais amplo sobre a doença ou para alertar sobre a importância de completar o tratamento. Esta realidade foi observada em todos os postos pesquisados. Desta forma, o risco de desistência aumenta consideravelmente, não sendo possível alcançar metas de controle do abandono.<sup>(2,8,9,12,15,17)</sup>

As causas vinculadas a unidade de saúde também são citadas na literatura. Fatores como falta de informação por parte dos profissionais de saúde para com o paciente, tempo de espera prolongado para atendimento, dificuldade de acesso ao serviço e falta de informações adequadas aos pacientes e seus familiares sobre a doença estão diretamente ligados ao abandono.<sup>(20)</sup>

O nível de informação sobre a doença e o interesse em se tratar mostraram-se fatores de proteção para a adesão.<sup>(12)</sup> Quando o paciente não é bem informado, assim como alguns entrevistados relataram, há dificuldade na continuidade do tratamento e um bloqueio no conhecimento da doença. Nesse mesmo contexto envolvendo os serviços de saúde, constata-se que a distância entre a residência do doente e a unidade de saúde pode ser um empecilho para a adesão terapêutica, embora não seja a causa mais relevante, fato também detectado na pesquisa.<sup>(25)</sup>

É essencial que se dê mais importância ao vínculo do profissional com o paciente, que haja melhor organização do atendimento, assim como treinamento adequado em TB, para que a adesão ao tratamento seja eficaz. No entanto, a capacitação dos profissionais não é capaz de, por si só, atender as necessidades dos usuários, sendo necessária uma educação contínua para que se possam oferecer os subsídios fundamentais para o cuidado.<sup>(26)</sup>

A demora no atendimento e os horários incompatíveis com turnos de trabalho fazem com que muitos indivíduos deixem de procurar o serviço de saúde, chegando até a abandonarem o tratamento, uma vez que os pacientes têm receio de perder o emprego, por conta das faltas e dos atrasos.<sup>(27)</sup> Muitas vezes, por possuírem renda familiar comprometida, os pacientes acabam

descontinuando o tratamento, pois não podem ficar afastados do trabalho, se este tiver como consequência a diminuição dos vencimentos.<sup>(22)</sup> Neste estudo, um paciente abandonou o tratamento alegando não ter tempo para ir ao posto, por não conseguir ser liberado do trabalho; logo sua prioridade foi manter a produtividade no trabalho para garantir o recebimento do salário no final do mês.

A falta de dinheiro para ir ao posto foi uma causa relatada como motivadora de abandono, demonstrando como a situação econômica pode interferir no sucesso terapêutico. O aspecto socioeconômico é um dos mais importantes índices para abandono do tratamento, uma vez que os grupos com este baixo índice são mais propícios a contraírem a TB, sendo relatado que tal fato se manifesta na percepção que os doentes têm, interferindo nos problemas de saúde.<sup>(2)</sup>

A TB, por estar associada a baixas condições de vida, miséria e vícios, é uma enfermidade estigmatizada, no que se refere a um preconceito inerente à doença, juntamente do receio da relação perante a sociedade. O indivíduo se rotula culpado por estar doente,<sup>(20)</sup> podendo desenvolver sentimentos de fúria e angústia. Abalos psicológicos, como raiva e/ou tristeza, ao serem diagnosticados com TB foram mencionados por alguns pacientes. Outro fator de grande importância para o abandono, mencionado no estudo, é a estrutura familiar, pois uma organização familiar adequada gera laços emocionais, fazendo com que o doente se cuide melhor, obtendo vontade de ser curado.<sup>(26)</sup>

Nesse estudo, a presença concomitante de TB com algumas doenças, como diabetes, também foi um fator que contribuiu para o abandono, embora tenha sido a causa menos referida entre as características relacionadas ao paciente. Os pacientes com diabetes possuem um risco de 2,44 a 8,33 vezes maior de desenvolver TB. Além disso, em pacientes que apresentam associação entre TB e diabetes, o risco de morte é maior quando comparados àqueles sem diabetes.<sup>(28)</sup>

Na presente pesquisa, houve relato de abandono do tratamento por internação, devido a complicações do quadro de *diabetes mellitus*. O *diabetes mellitus* é responsável por uma disfunção do sistema imunitário, que pode aumentar a suscetibilidade para a TB. Além disto, a fisiologia pulmonar está igualmente alterada nos doentes diabéticos. Simultaneamente, a TB pode aumentar os níveis de glicemia e fazer despoletar uma *diabetes mellitus* latente ou ser um fator para sua descompensação.<sup>(29)</sup>

Há casos em que o paciente opta por abandonar o tratamento e recorrer para alcançar sua cura a um poder divino, na fé, desprezando as consequências deste ato.<sup>(20)</sup> Um paciente do presente estudo acreditou que Deus iria curá-lo, sem necessidade de uso dos medicamentos. Nestas situações, cabe ao profissional de saúde informar sobre os riscos da interrupção da tomada dos remédios, além de estimular o paciente a buscar ajuda em suas crenças religiosas, se este for seu desejo, alertando sempre que o tratamento medicamentoso deve ser mantido.

A falta de estímulo para continuar a terapêutica, por melhora dos sintomas, demonstrada por alguns estudos,<sup>(6)</sup> pode ser um fator que justifica as respostas dos pacientes que afirmaram simplesmente não quererem tomar o medicamento, sem demais explicações, caracterizando, na realidade, uma não adesão sem

causa definida. Isto demonstra, mais uma vez, a importância do papel do profissional em reafirmar a importância da continuidade do tratamento para a cura da TB.

Outro caso foi o paciente que abandonou o tratamento por ter sido preso. Trata-se de um dado preocupante, pois, se este paciente ainda era bacilífero quando foi preso, pode ter transmitido a doença para outros presidiários. A população privada de liberdade é mais vulnerável à contaminação pelo bacilo de TB, dadas as próprias características do confinamento, que padece da falta de condições sanitárias, o número de pessoas maior que a capacidade da cela, a falta de locais para banho de sol, a ventilação inadequada, outras carências.<sup>(18)</sup> Os presidiários possuem 40 vezes mais chance de adquirir a doença, quando comparados a população geral.<sup>(30)</sup>

## CONCLUSÃO

As principais causas para o abandono ao tratamento são constituídas por fatores intrínsecos ao paciente, mas há ainda um importante percentual relacionado ao tratamento e ao serviço de saúde.

Políticas sociais e reestruturação do serviço de saúde, buscando um abordagem mais heurística, levando em conta o contexto psicossocial do paciente, podem favorecer a diminuição nas taxas de abandono ao tratamento de tuberculose, minimizando custos e diminuindo as chances de desenvolvimento de bacilos resistentes.

## REFERÊNCIAS

1. Marques AM, Cunha RV da. A medicação assistida e os índices de cura de tuberculose e de abandono de tratamento na população indígena Guaraní-Kaiwá no Município de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(5):1405-11.
2. Rodrigues IL, Monteiro LL, Pacheco RH, Silva SÉ da. Abandono do tratamento de tuberculose em co-infectados TB/HIV. *Rev Esc Enferm USP*. 2010;44(2):383-7.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de atenção básica. *Vigilância em saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose* [Internet]. 2ª ed. Brasília (DF): MS; 2008 [citado 2016 set 26]. Disponível em: [http://dab.saude.gov.br/docs/publicacoes/cadernos\\_ab/abcd21.pdf](http://dab.saude.gov.br/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcd21.pdf)
4. World Health Organization (WHO). *Global tuberculosis report 2015*. Geneva: WHO; 2015.
5. SUS começa a oferecer teste rápido para tuberculose [Internet]. Portal Brasil. 2014. [citado 2016 set 26]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/03/sus-comeca-a-oferecer-teste-rapido-para-tuberculose>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Panorama da tuberculose no Brasil: a mortalidade em números*. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores de morbidade. *TabNet Win32 3.0: D.2.2 Taxa de incidência de tuberculose* [Internet]. [citado 2016 set 26]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/d0202.def>
8. Oliveira HB de, Moreira Filho D de C. Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episódios prévios, Campinas, SP, Brasil, 1993-1994. *Rev Saúde Pública*. 2000;34(5):437-43.



9. Lopes AO. Tuberculose um problema de saúde pública: causas do abandono do tratamento [Internet]. [citado 2016 set 26]. Disponível em: [http://didinho.org/Arquivo/oseumproblema\\_desaudepublica\\_Causasdoabandonodotratamento.pdf](http://didinho.org/Arquivo/oseumproblema_desaudepublica_Causasdoabandonodotratamento.pdf)
10. Barbosa IR, Costa I do C. A emergência da co-infecção tuberculose - HIV no Brasil. *Hygeia Rev Bras Geogr Médica Saúde*. 2012;8(15):232-44.
11. Pará. Secretaria Municipal de Saúde de Belém. Dados Sobre tuberculose. SINANNET Belém. 2012.
12. Farias de Oliveira J, de Cerqueira MA. Abandono anunciado ao tratamento da tuberculose em uma unidade de saúde da família do Recife - a perspectiva do usuário. *Rev APS*. 2012;15(1):4-13.
13. Ferreira SM, Silva AM, Botelho C. Abandono do tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá-MT-Brasil. *J Bras Pneumol*. 2005; 31(5):427-35.
14. Costa JS da, Gonçalves H, Menezes AM, Devens E, Piva M, Gomes M, et al. Controle epidemiológico da tuberculose na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: adesão ao tratamento. *Cad Saúde Pública*. 1998;14(2):409-15.
15. Chirinos NE, Meirelles BH. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. *Texto Contexto Enferm*. 2011;20(3):599-606.
16. Pinto ML. A efetividade do vínculo entre profissional e doente nos serviços de atenção à tuberculose (Trabalho de conclusão de curso) Campina Grande: Universidade Estadual da Paraíba; 2013.
17. Silva CC da, Andrade MS, Cardoso MD. Fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose em indivíduos acompanhados em unidades de saúde de referência na cidade do Recife, Estado de Pernambuco, Brasil, entre 2005 e 2010. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013;22(1):77-85.
18. Furlan MC, de Oliveira SP, Marcon SS. Fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose no estado do Paraná. *Acta Paul Enferm*. 2012;25(1):108-14.
19. Maruza M, Albuquerque MF, Coimbra I, Moura LV, Montarroyos UR, Miranda Filho DB, et al. Risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV-infected individuals in the state of Pernambuco, Brazil: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:351.
20. Costa GS, Gomes DL. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose no Brasil [trabalho conclusão de curso]. Rio de Janeiro: Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia; 2014.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Especial tuberculose. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2012 [citado 2016 set 21];43. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/23/BE-2012-43-Mar--o---Especial-Tuberculose.pdf>
22. Souza S da S, da Silva DM. Passando pela experiência do tratamento para tuberculose. *Texto Contexto Enferm*. 2010;19(4):636-43.
23. Rocha D da S, Adorno R de C. Abandono ou descontinuidade do tratamento da tuberculose em Rio Branco, Acre. *Saúde Soc*. 2012; 21(1):232-45.
24. Cortezi MD, Silva MV da. Abandono do tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados com HIV, em Itajaí, Santa Catarina, 1999-2004. *Bol Pneumol Sanitária*. 2006;14(3):145-52.
25. Reigota RM. Avaliação do controle da tuberculose pulmonar no município de Bauru-SP. Implantação do tratamento supervisionado, 1999/2000 [dissertação]. Bauru: Universidade Estadual Paulista; 2001.
26. Wendling AP, Modena CM, Schall VT. O abandono do tratamento da tuberculose sob a perspectiva dos gerentes de diferentes centros de saúde de Belo Horizonte-MG, Brasil. *Texto Contexto Enferm*. 2012;21(1):77-85.
27. Figueiredo TM. Acesso ao tratamento de tuberculose: avaliação das características organizacionais e de desempenho dos serviços de saúde-Campina Grande/PB, Brasil [Tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2011.
28. Seiscento M. Tuberculose em situações especiais: HIV, diabetes mellitus e insuficiência renal. *Pulmão RJ*. 2012;21(1):23-6.
29. Guptan A, Shah A. Tuberculosis and diabetes: an appraisal. *Indian J Tuberc*. 2000;47(1):3-8.
30. Santos M, França P, Sanchez A, Larouzé B. Manual de intervenções ambientais para o controle da tuberculose nas prisões [Internet]. Rio de Janeiro: Departamento Penitenciário Nacional; 2012. [citado 2016 set 26]. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_intervencoes\\_ambientais\\_controle\\_tuberculose\\_prisoas.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_intervencoes_ambientais_controle_tuberculose_prisoas.pdf)

# Perda de produtividade no trabalho relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico e à artrite reumatoide

## *Loss of productivity at work related to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*

Monique de Almeida Pinto<sup>1</sup>, Érika Silva Spessirits<sup>1</sup>, Cezar Augusto Muniz Caldas<sup>2</sup>

Recebido do Centro Universitário do Estado do Pará, (CESUPA).

### RESUMO

**OBJETIVO:** Caracterizar a repercussão das doenças reumáticas na produtividade no trabalho entre pacientes com doenças reumáticas. **MÉTODOS:** Estudo do tipo transversal, descritivo e analítico, cuja amostra foi composta por pacientes com artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico atendidos no Ambulatório de Reumatologia do Centro Universitário do Estado do Pará. Foram aplicados questionários que abordavam as repercussões das doenças sobre sua situação laboral, bem como foi avaliada sua capacidade funcional, por meio do *Short-Form 36 Health Survey* (SF-36). **RESULTADOS:** Foram incluídos 36 pacientes, sendo 19 (52,8%) com artrite reumatoide e 17 (47,2%) com lúpus eritematoso sistêmico. A perda de produtividade nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, avaliada pelo número de pacientes que deixaram de trabalhar, foi superior (94,1%) em relação aos pacientes com artrite reumatoide (68,4%), a despeito de o SF-36 ter detectado um pior desempenho às atividades físicas nos pacientes com artrite reumatoide (40,9% vs. 58,4%;  $p=0,027$ ). **CONCLUSÃO:** A artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico têm importante repercussão na capacidade produtiva e na qualidade de vida dos pacientes, especialmente naqueles acometidos pelo lúpus eritematoso sistêmico.

**Descritores:** Artrite reumatoide; Lúpus eritematoso sistêmico; Trabalho; Emprego; Pessoas com deficiência; Eficiência

### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To characterize the impact of rheumatic diseases on productivity at work among patients with rheumatic diseases. **Methods:** This is a cross-sectional, descriptive and analytical study, the sample of which consisted of patients with rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE), attended at the Rheumatology Clinic of the University Center of the state of Pará. Questionnaires addressing the impact of diseases on the work environment, and its functional capacity was evaluated through the Short-Form 36 Health Survey (SF-36). **RESULTS:** Thirty-six patients were included, with 19 (52.8%) with rheumatoid arthritis and 17 (47.2%) with systemic lupus erythematosus. The loss of productivity in patients with systemic lupus erythematosus, evaluated as the patients who did not work, was higher (94.1%) in relation to the patients with rheumatoid arthritis (68.4%), despite the Short-Form 36 Health Survey have detected a worse performance of physical activities in patients with rheumatoid arthritis (40.9% vs. 58.4%,  $p=0.027$ ). **CONCLUSION:** Rheumatoid arthritis and the systemic lupus erythematosus have significant impact on the productive capacity and quality of life, especially in those affected by the systemic lupus erythematosus.

**Keywords:** Arthritis, rheumatoid; Lupus erythematosus, systemic; Work; Employment; Disabled persons; Efficiency

### INTRODUÇÃO

O exercício profissional representa um aspecto muito importante na vida do indivíduo, sendo essencial para sua independência e autossuficiência, além de contribuir para a sensação de produtividade e de valia para a sociedade.<sup>(1)</sup>

A capacidade que um indivíduo apresenta de realizar suas atividades laborais está relacionada com as exigências ocupacionais, seu estado de saúde e suas condições físicas e mentais.<sup>(2)</sup>

Muitos fatores podem interferir na capacidade de efetuar determinado trabalho, como: aspectos sociodemográficos, estilo de vida, doença e processo de envelhecimento. Entre estes fatores, a saúde pode ser a principal causa da perda de produtividade.<sup>(2)</sup>

Os custos de uma doença, em termos sociais, são divididos em diretos, indiretos e intangíveis. Os custos diretos têm em conta a medicação, a monitorização, as consultas médicas e as admissões hospitalares. Os custos indiretos podem ser descritos como perdas da produtividade e o tempo perdido em tarefa la-

1. Centro Universitário do Estado do Pará, Belém, PA, Brasil.

2. Centro Universitário do Estado do Pará, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

Data de submissão: 08/09/2016 – Data de aceite: 13/09/2016

Conflito de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

Monique de Almeida Pinto  
Hospital Universitário João de Barros Barreto  
Rua dos Mundurucus, 4.487 – Gama  
CEP: 66073-000 – Belém, PA, Brasil  
Tel.: (91) 996411718 – E-mail: niquedealmeida@gmail.com

Aprovação: Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), protocolo 516.990, de 22 de janeiro de 2014.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

borais, domésticas ou familiares, sempre associados à doença. Os custos intangíveis têm um grande impacto no indivíduo e incluem dor crônica, incapacidade e impacto psicológico da doença. Tais custos, apesar de muito relevantes, são poucas vezes considerados, por apresentarem pouca objetividade.<sup>(1)</sup>

Os custos diretos incluem ainda outras despesas, como o transporte de doentes ou o deslocamento de profissionais de saúde ao domicílio, ou a instituições de acolhimento de idosos. Os custos indiretos, como o absentismo e o presenteísmo laboral, resultam das consequências da limitação das atividades habituais dos doentes, e a incapacidade física, muitas vezes associada às doenças reumáticas, faz com que este tipo de custos seja particularmente relevante em qualquer análise sobre seu impacto econômico.<sup>(2)</sup>

A participação da força de trabalho entre os indivíduos com doenças reumáticas tem recebido considerável atenção nas pesquisas. Incapacidade para o trabalho, licença médica, absentismo e presenteísmo são relatados como algo frequente que, a curto e a longo prazo, levam a diminuição da capacidade para o trabalho. Muitas vezes, entre um terço a mais de 50% indivíduos relatam limitações funcionais relacionadas à sua doença. A deficiência e a diminuição da produtividade também geram custos elevados, estimados em duas a quatro vezes maiores que os custos diretos com cuidados da saúde.<sup>(3)</sup>

Sendo a artrite reumatoide (AR) e o lúpus eritematoso sistêmico (LES), afecções que acometem uma parcela significativa de indivíduos jovens, em plena idade para o exercício profissional, e considerando todas as consequências que o prejuízo profissional pode acarretar, foi realizado o presente estudo, visando caracterizar a repercussão das doenças reumáticas sobre a produtividade no trabalho entre pacientes com AR e LES.

## MÉTODOS

Estudo do tipo transversal, descritivo e analítico, realizado no período de fevereiro a dezembro de 2014, no qual, após aprovação Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), sob o número 516.990, de 22 de janeiro de 2014, foram incluídos 19 (52,8%) pacientes com AR e 17 (47,2%) pacientes com LES, segundo os respectivos critérios classificatórios.<sup>(4,5)</sup>

Foram incluídos pacientes com LES e AR com 18 anos ou mais. Os pacientes avaliados foram esclarecidos sobre os objetivos, os riscos e os benefícios deste estudo, e aqueles que aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à aplicação do questionário de pesquisa elaborado pelos próprios autores, solicitando as seguintes informações: sexo; idade; doença; tempo de doença; estado civil; grau de escolaridade; tempo de trabalho; falta no trabalho nas últimas 2 semanas; parada do trabalho por causa da doença; se sentia que podia voltar ao trabalho; se já tentou voltar ao trabalho; se desejava voltar ao trabalho; se já solicitara auxílio-doença, aposentadoria ou outro tipo de benefício; e renda familiar. Foi também utilizada a versão traduzida e validada para a língua portuguesa do questionário de qualidade de vida *Short-Form 36 Health Survey* (SF-36).<sup>(6)</sup>

O SF-36 avalia a capacidade funcional do paciente, abordando oito dimensões (vitalidade, funcionamento físico, dor corporal, estado geral de saúde, papel funcionamento físico, papel funcionamento emocional, papel funcionamento social e saúde mental), abrangendo o estado funcional, o bem-estar e a avaliação global de saúde.<sup>(6)</sup> Apresenta um escore final de zero a 100, sendo que o zero corresponde ao pior estado geral de saúde e o 100 ao melhor estado de saúde.<sup>(6)</sup>

Os dados recolhidos foram organizados e analisados por meio de planilhas do Microsoft Excel 2010 e do *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS), versão 17.0. As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e percentuais, sendo utilizados os testes qui quadrado ou exato de Fisher para avaliar as diferenças entre os grupos. As variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio padrão, e foi utilizado o teste *t* de *Student* para avaliar diferenças estatísticas. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

Na tabela 1, observa-se que, dentre as características socioeconômicas, apenas a idade foi significativamente diferente entre os grupos. O grupo com AR teve maior média de idade ( $53,4 \pm 11,3$  anos) do que o grupo com LES ( $38,8 \pm 9,3$  anos).

Entre os pacientes avaliados, a profissão mais prevalente foi “diarista”, seguida por “do lar”, em ambos os grupos (Tabela 2).

Durante a entrevista, foi verificado que apenas seis (31,6%) pacientes com AR e três (15,8%) com LES estavam trabalhando, visto que sete (41,1%) estavam desempregadas e seis (31,6%) eram “do lar”. Das seis pacientes com AR que trabalhavam, 16,7% faltaram ao trabalho nas últimas 2 semanas. Enquanto, das três pacientes com LES, nenhuma referiu ter faltado ao trabalho durante o mesmo período descrito.

Quando questionadas sobre se pararam de trabalhar por causa da doença, um percentual maior de pacientes com LES (94,1%) interrompeu suas atividades, em comparação a 68,4% dos pacientes com AR. Por outro lado, um percentual maior de pacientes com AR (30,8%) sentia-se capaz de retornar suas atividades laborais (Tabela 3).

Como muitos destes pacientes pararam de trabalhar por causa da doença, vários procuraram algum tipo de benefício. Como mostra a tabela 4, 70,6% dos pacientes com LES e 36,8% dos pacientes com AR solicitaram auxílio-doença. Um paciente (5,9%) com LES e 31,6% dos pacientes com AR solicitaram aposentadoria.

Ao comparar as duas doenças quanto a repercussão sobre a qualidade de vida através do SF36, observa-se que os pacientes com AR apresentam um pior desempenho no domínio funcionamento físico, representando maior limitação em realizar todas as atividades físicas devido à saúde (Tabela 5).

## DISCUSSÃO

Tanto a AR quanto o LES repercutem seriamente na produtividade destes indivíduos – especialmente o primeiro, que demanda faltas no trabalho, solicitações de auxílio-doença e aposentadoria precoce, a despeito do desejo dos pacientes retornarem suas atividades laborais.

**Tabela 1.** Características socioeconômicas dos pacientes com artrite reumatoide (AR) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) do Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Pará, avaliadas no período entre fevereiro a dezembro de 2014

Característica	AR (n=19)	LES (n=17)	Valor de p
Sexo, n (%)			0,190*
Feminino	19 (100)	14 (82,3)	
Masculino	0 (0)	3 (17,7)	
Idade, anos†	53,4±11,3	38,8±9,3	<0,001‡
Tempo de doença, anos†	9±7,3	7,3±8,4	0,542‡
Estado civil, n (%)			0,430*
Solteira/divorciada	12 (63,2)	11 (64,7)	
Casada ou união estável	7 (36,8)	6 (35,3)	
Escolaridade, n (%)			0,896*
Ensino Fundamental incompleto	2 (10,5)	3 (17,6)	
Ensino Fundamental completo	7 (36,8)	4 (23,5)	
Ensino Médio incompleto	2 (10,5)	2 (11,8)	
Ensino Médio completo	7 (36,8)	6 (35,3)	
Ensino Superior incompleto	1 (5,3)	2 (11,8)	
Salário, n (%)			0,855*
Menos de 1 SM	6 (31,6)	5 (29,4)	
1-2 SM	13 (68,4)	11 (64,7)	
2-4 SM	0	1 (5,9)	

\*Qui quadrado; †média±desvio padrão; ‡teste *t* de Student. SM: salário mínimo.

**Tabela 2.** Profissões dos pacientes com artrite reumatoide (AR) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) do Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Pará, avaliados no período entre fevereiro a dezembro de 2014

Profissões	AR (n=19) n (%)	LES (n=17) n (%)
Diarista	6 (31,6)	6 (35,3)
“Do lar”	3 (15,8)	2 (11,8)
Costureira	2 (10,5)	0
Serviços gerais	2 (10,5)	1 (5,9)
Comercário	0	1 (5,9)
Outras	6 (31,6)	7 (41,1)

**Tabela 3.** Produtividade dos pacientes com artrite reumatoide (AR) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) do Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Pará, avaliados no período entre fevereiro a dezembro de 2014

Produtividade	AR (n=19) n (%)	LES (n=17) n (%)
Parou de trabalhar	13 (68,4)	16 (94,1)
Sente que pode voltar	4 (30,8)	3 (17,6)
Já tentou voltar	5 (38,5)	8 (50)
Deseja voltar	11 (84,6)	14 (87,5)

A AR e o LES predominam em indivíduos do sexo feminino e em faixa etária produtiva, sendo a AR mais frequente da terceira a quinta décadas de vida,<sup>(7)</sup> enquanto LES predomina

**Tabela 4.** Solicitação de auxílio-doença e aposentadoria dos pacientes com artrite reumatoide (AR) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) do Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Pará, avaliadas no período entre fevereiro a dezembro de 2014

	AR (n=19) n (%)	LES (n=17) n (%)
Solicitação auxílio de doença	7 (36,8)	12 (70,6)
Solicitação aposentadoria	6 (31,6)	1 (5,9)

da terceira a quarta décadas.<sup>(8)</sup> Por serem doenças que afetam, muitas vezes, as pequenas articulações das mãos, o comprometimento funcional e o impacto laboral podem ser profundos, não de forma limitada no tempo, mas por muitos anos.<sup>(1)</sup>

Ambas as doenças, AR e LES, levam a grande repercussão sobre a capacidade produtiva dos pacientes, especialmente o LES, com 94,1% dos pacientes deixando de trabalhar. O LES tem grande repercussão na capacidade produtiva, pois é uma doença multissistêmica e pode acometer o sistema cardíaco, hematológico, pulmonar, renal e articular, sendo que a artrite pode evoluir de forma crônica e não ser responsiva a tratamentos propostos, levando a incapacidade.<sup>(8)</sup> Clarke et al.<sup>(9)</sup> descreveram que pacientes com LES normalmente têm taxas médias de absentismo de 13 a 16 dias ao ano em relação a trabalhadores sem a doença, enquanto Borba e Latorre<sup>(8)</sup> encontraram que 21% dos pacientes com LES estudados em São Paulo estiveram ausentes devido a problemas de saúde mais de 15 dias ao ano, em comparação com 11% dos controles.

A característica principal da AR é o acometimento simétrico das pequenas e das grandes articulações, com maior frequên-

**Tabela 5.** Perda de produtividade associada ao desempenho nos domínios do *Short-Form 36 Health Survey* (SF-36) dos pacientes com artrite reumatoide (AR) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) do Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Pará, avaliados no período entre fevereiro a dezembro de 2014

	Desempenho no domínio (%)*							
	PF	RP	BP	GH	V	SF	RE	MH
AR (n=19)	40,9±22,0	27,6±29,9	50,8±31,2	64,4±18,4	52,6±19,1	69,0±27,1	20,3±17,3	63,5±19,8
LES (n=17)	58,4±20,3	36,7±26,6	56,2±27,0	52,3±22,9	50,5±27,2	73,5±29,6	14,2±16,7	61,6±28,4
Valor de p	0,027	0,343	0,590	0,088	0,795	0,641	0,299	0,813

Teste *t* de Student. \* média ± desvio padrão. PF: limitação em atividades físicas; RP: limitação de desempenho consequente a problemas físicos; BP: dor no corpo; GH: percepção geral de saúde; V: vitalidade; SF: funcionamento social; RE: limitação de desempenho consequente a problemas emocionais; MH: saúde mental.

cia de envolvimento das mãos e dos pés. O caráter crônico e destrutivo da doença pode levar a importante limitação funcional, com perda de capacidade laboral e de qualidade de vida, a menos que o diagnóstico seja feito em fase inicial da doença, e o tratamento determine melhora clínica. Além de deformidade irreversível e de limitação funcional, pacientes com AR e doença avançada podem apresentar menor sobrevida, o que confirma a gravidade desta doença.<sup>(10,11)</sup>

A média de idade entre as doenças pesquisadas foi significativamente diferente, com a AR acometendo uma faixa etária mais avançada em relação ao LES, porém, ainda que acometendo uma população mais jovem, o LES repercutiu mais na produtividade laboral destes pacientes, o que aponta para o questionamento de maior ocorrência de sequelas e incapacidade pelo LES.<sup>(12)</sup>

Embora os pacientes com AR tenham apresentado um desempenho no funcionamento físico (limitação em atividade física) mais baixo, possivelmente devido ao grave acometimento articular da AR, o caráter multissistêmico do LES pode ter contribuído para um maior prejuízo funcional, levando ao afastamento mais frequente dos pacientes com LES de suas atividades profissionais. Isso ocorre, segundo Laires et al.,<sup>(2)</sup> porque a capacidade laboral está relacionada também com exigências ocupacionais, estado de saúde e suas condições físicas e mentais.

Diante da incapacidade funcional que ambas as doenças apresentam, observa-se o importante número de solicitações de benefícios e aposentadoria, levando a um grande prejuízo dos órgãos de previdência. De acordo com o estudo, a solicitação da aposentadoria é inferior à idade de aposentadoria estabelecida no Brasil, de 60 anos para as mulheres e 65 para homens.<sup>(13)</sup>

Segundo Lee e Weinblatt,<sup>(14)</sup> aproximadamente 70% dos pacientes experimentam destruição articular irreversível dentro do primeiro ano de início da AR, e 80% dos adultos em idade ativa com AR experimentam dor incapacitante, rigidez e redução da capacidade funcional, levando a limitações em atividades e restrições no desempenho de seus papéis na sociedade, o que contribuiria para a solicitação da aposentadoria precoce.

Ao analisar o SF-36, observa-se que, apesar de os pacientes apresentarem grande limitação funcional e emocional para realizar suas atividades laborais (limitação de desempenho consequente a problemas físicos e limitação de desempenho consequente a problemas emocionais), estes se sentem bem diante dos outros aspectos do questionário. Segundo a literatura, o tratamento dos pacientes está de acordo com as características individuais do paciente, como estágio da doença, sua atividade e gravidade, como também a resposta a regimes prévios de tra-

tamento.<sup>(13,15)</sup> Significa dizer que, embora o tratamento surta o efeito adequado no controle das doenças, repercutindo positivamente no bem-estar geral dos pacientes, estes não chegam a recuperar plenamente a funcionalidade dos pacientes, mantendo a incapacidade para a atividade laboral.

Apesar das dificuldades funcionais e emocionais que a maioria dos pacientes apresenta, muitos desejam voltar a trabalhar. Levando em consideração este dado, especula-se que programas de requalificação funcional bem estruturados poderiam devolver estes indivíduos ao mercado de trabalho, de forma produtiva.

A reabilitação de trabalhadores é um dos maiores desafios contemporâneos para o campo da saúde pública e da saúde do trabalhador. É historicamente ligada aos sistemas previdenciários como resposta pública à questão da incapacidade.<sup>(16)</sup>

Os programas de reabilitação profissional, segundo Soares e Wagner,<sup>(17)</sup> têm o papel estratégico de regulação econômica, no sentido de reduzir o tempo de duração da concessão de benefícios por incapacidade, no intuito de restabelecer o mais rápido possível a condição de contribuinte. Por outro lado, produziram, também, o efeito de eliminar ou reduzir as desvantagens das pessoas com incapacidade, possibilitando o retorno ao trabalho.

Segundo a Previdência Social, as maiores causas de afastamento do trabalho são problemas osteomusculares seguidos de psiquiátricos. No Brasil, as informações pecuniárias do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS), no ano de 2007, assinalam que 23,38% do auxílio-doença previdenciário concedido eram de doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo.<sup>(17)</sup> Já em 2013, segundo o INSS, este número cresceu para 37%.<sup>(18)</sup>

A reabilitação profissional é um serviço da Previdência Social, prestado pelo INSS, de caráter obrigatório, com o objetivo de proporcionar os meios de reeducação ou readaptação profissional para o retorno ao mercado de trabalho dos segurados incapacitados por doença ou acidente.<sup>(19)</sup> O segurado encaminhado ao Programa de Reabilitação Profissional, após avaliação médica pericial, está obrigado, independentemente da idade e sob pena de suspensão do benefício, a submeter-se ao programa prescrito e custeado pela Previdência Social.<sup>(19)</sup>

Entretanto, embora o programa de reabilitação profissional brasileiro assuma um caráter fundamental, não são desprezíveis as críticas relacionadas às falhas de tal programa, principalmente no que tange à falta de um preparo técnico adequado da equipe profissional, para atender as reais demandas destas pessoas. Segundo Maeno e Vilela<sup>(20)</sup> muitos desses orientadores profissionais não têm familiaridade com o mundo do trabalho real e com as suas exigências. Seus procedimentos restringem-se à

homologação de um processo precário de readaptação, que não fica sob a coordenação geral do INSS, mas a cargo da empresa de vínculo, com pouca interferência do Estado.

Segundo Soares e Wagner,<sup>(17)</sup> funcionárias reabilitadas pelo INSS nos anos de 2009 e 2010 relataram dificuldade de resgatar a autonomia e a autoestima durante o longo período de afastamento do trabalho. Ficou evidente o significado do trabalho para todas e o sofrimento psíquico devido ao longo afastamento, com fases de tristeza, ansiedade, depressão, medo de demissão e medo de não mais poder retornar ao trabalho.

Com frequência, os programas de reabilitação profissional restringem-se a entrevistar o reabilitando e a encaminhá-lo à perícia do órgão, solicitando à empresa de vínculo informações sobre o cargo a lhe ser oferecido.<sup>(20)</sup> Desta forma, é imposto ao paciente, na maioria das vezes, reabilitar-se em uma profissão muito divergente daquela que anteriormente ele exercia, quando o ideal era que, neste processo, fossem consideradas as características profissionais, a experiência, a motivação e a aptidão de cada trabalhador.

Ainda, as pesquisas de acompanhamento e fixação, se feitas, não são divulgadas, de forma que não se dispõem de informações sobre a real reinserção profissional dos segurados. Uma ação civil pública promovida pela Procuradoria Regional do Trabalho da 2ª Região, juntamente do Sindicato dos Bancários de São Paulo, Osasco e região, contra uma instituição financeira com atividades em todo o território nacional entre outros itens, referiu-se à ausência de uma política de realocação de trabalhadores portadores de restrições funcionais, impondo dificuldades para os trabalhadores que retornam de licença médica e até demissões. Refere-se também à constatação, pelo Ministério Público do Trabalho e pelo Ministério do Trabalho e Emprego, de que “não existe política de realocação de trabalhadores portadores de restrições funcionais, impondo dificuldades para os trabalhadores que retornam de licença médica”.<sup>(20)</sup>

## CONCLUSÃO

A artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico têm grande repercussão negativa na atividade profissional dos pacientes – especialmente o lúpus eritematoso sistêmico –, sendo possível demonstrar que ambas as doenças provocam o aumento do número de solicitações de auxílio doença e, por vezes, também levam a aposentadoria em idade precoce. Ressalta-se a importância de garantir o tratamento adequado e a reabilitação destes pacientes, oportunizando que retornem suas atividades laborais, reduzindo os prejuízos coletivos e individuais, financeiros e sociais determinados por estas doenças.

## REFERÊNCIAS

1. Cunha-Miranda L, Cristovan T. [Rheumatic diseases and work: patient activity versus disease activity]. *Acta Reumatol Port*. 2009;34(4):465-74. Portuguese.
2. Laires P, Gouveia M, Branco J. O impacto econômico das doenças reumáticas. Disponível em: <http://ondor.med.up.pt/uploads/cap5.pdf>
3. Gignac MA, Jetha A, Bowring J, Beaton DE, Badley EM. Management of work disability in rheumatic conditions: A review of non-pharmacological interventions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(3):369-86.
4. Banal F, Dougados M, Combesure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1184-91.
5. Petri M, Orbai AM, Arlacón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
6. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil). *Ciê Saúde Colet*. 2011;16(7):3103-10.
7. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, de Freitas MV, da Silva NA, Louzada-Júnior P, Giorgi RD, Lima RA, da Rocha Castelar Pinheiro G; Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(2):152-74.
8. Borba EF, Latorre RC. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2008;48(4):196-207.
9. Clarke A, Esdaile J, Bloch D, Laccaille D, Danoff D. A Canadian study of the total medical costs for patients with systemic lupus erythematosus and the predictors of costs. *Arthritis Rheum* 1993; (36):1548-59.
10. de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health*. 2008;11(5):869-77.
11. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, de Freitas MV, da Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgi RD, Lima RA, Pinheiro Gda R; Brazilian Society of Rheumatology. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(3):199-219.
12. Freire EA, Souto LM, Ciconelli RM. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(1):70-80.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 66, de 1 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da Artrite Reumatóide [Internet]. Brasília, DF: MS; 2006. [citado 2016 Jun 21]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2006/prt0066\\_01\\_11\\_2006\\_comp.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2006/prt0066_01_11_2006_comp.html)
14. Lee D, Weinblatt M. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358(9285): 903-11. Comment in: *Lancet*. 2002;359(9303):352.
15. Harris Jr ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Sargent J, Sledge C, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 1043-100.
16. Takahashi MA, Iguti AM. As mudanças nas práticas de reabilitação profissional da Previdência Social no Brasil: modernização ou enfraquecimento da proteção social? *Cad Saúde Pública*. 2008; 24(11):2661-70.
17. Soares LV, Wagner LC. Reabilitação profissional: vivências de funcionários com limitações físicas e psicossociais em um hospital universitário. *Rev Bras Med Trab*. 2012;10(2):49-55.
18. Brasil. Secretaria de Políticas de Previdência Social. Segundo boletim quadrimestral sobre benefícios por incapacidade [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Previdência Social, 2013. [citado 2017 Out 3]. Disponível em: <http://www.previdencia.gov.br/wp-content/uploads/2015/01/2%C2%BA-boletim-quadrimestral.pdf>
19. Brasil. Ministério da Previdência Social. Anuário estatístico de 2007 [Internet]. Brasília: Ministério da Previdência Social; 2007 [citado 2011 Jul.3]. Disponível em: <http://www.mpas.gov.br/conteudo/Dinamico.php?id=507>
20. Maeno M, Vilela R. Reabilitação profissional no Brasil: elementos para a construção de uma política pública. *Rev Bras Saúde Ocup*. 2010;35(121):87-99.

# Razões para não adesão a fármacos em pacientes com doença arterial coronariana

## *Reasons for medication noncompliance in patients with coronary artery disease*

Pollyanna Dutra Sobral<sup>1</sup>, Dinaldo Cavalcanti Oliveira<sup>1</sup>, Eduardo Tavares Gomes<sup>1</sup>, Priscila de Oliveira Carvalho<sup>1</sup>, Norma Maria Tenório Brito<sup>1</sup>, Danielle Aparecida Gomes Cavalcanti de Oliveira<sup>2</sup>, Erlley Raquel Aragão<sup>1</sup>, Emanuelle Tenório Godoi<sup>1</sup>

Recebido da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

### RESUMO

**OBJETIVO:** Descrever as razões da não adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doença arterial coronariana crônica; a prevalência de não adesão às drogas; e os perfis clínico, social e econômico dos pacientes. **MÉTODOS:** Estudo transversal, prospectivo e descritivo realizado de julho a dezembro de 2015, com 130 pacientes (75% homens; idade 60,8±10,3 anos). As características clínicas dos pacientes foram coletadas por questionário clínico e a adesão medicamentosa por questionário de Morisky-Green. Foram realizadas análises estatísticas descritivas das variáveis. **RESULTADOS:** Noventa e seis pacientes (74%) foram não aderentes. A principais razões para não adesão foram: dificuldade em identificar o medicamento tomado em 86,4% dos pacientes; destes, 43,3% relataram não saber o nome da medicação de que faziam uso contínuo, 27,7% relataram que o controle era feito pelo familiar, 15,6% identificavam o medicamento pelo tamanho e pela cor. Dos 96 pacientes não aderentes, 40% citaram o esquecimento como o maior motivo para a não aderência à terapia farmacológica, 11,4% citaram as condições financeiras. **CONCLUSÃO:** A prevalência de não adesão medicamentosa foi elevada, e as principais razões para não tomada adequada das medicações pelos pacientes foram: dificuldade na identificação dos medicamentos, esquecimento de tomar o remédio e dificuldade em aquisição das drogas.

**Descritores:** Doença da artéria coronariana/quimioterapia; Adesão à medicação; Cooperação do paciente

### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To describe the reasons for noncompliance to drug therapy in patients with chronic coronary artery disease; the prevalence of noncompliance to drugs; and patients' clinical, social and economic profile. **METHODS:** This is a cross-sectional, prospective and descriptive study carried out from July to December 2015, including 130 patients (75% of men, age 60.8±10.3 years). Patients' clinical characteristics were collected through a clinical questionnaire, and drug adherence through the Morisky-Green questionnaire. Descriptive statistical analyzes of the variables were performed. **RESULTS:** Ninety-six patients (74%) were noncompliant to the pharmacological treatment. The main reasons for noncompliance were: difficulty in identifying the medication taken in 86.4% of the patients; of these, 43.3% reported not knowing the name of the medication they are taking; 27.7% reported that the control was done by a relative, 15.6% identified the medication by size and color. Of the 96 noncompliant patients, 40% reported forgetting as the main reason for noncompliance to pharmacological therapy, 11.4% mentioned financial conditions. **CONCLUSION:** The prevalence of noncompliance to drug therapy was high; in addition, the main reasons for not taking adequate medications were: difficulty in identifying medications, forgetting to take the medication, and difficulty in purchasing the drugs.

**Keywords:** Coronary artery disease/drug therapy; Medication adherence; Patient compliance

### INTRODUÇÃO

A palavra “adesão” deriva do latim “*adhaesione*” e é definida como a ação ou o efeito de aderir, aderência, assentimento, aprovação, concordância, apoio, manifestação de solidariedade a uma ideia ou a uma causa; na literatura médica, o termo “adesão” é utilizado para referir o seguimento das recomendações terapêuticas.<sup>(1)</sup>

Estima-se que 30 a 50% dos doentes, independentemente da doença, do tratamento e do prognóstico, não aderem ao regime terapêutico.<sup>(2,3)</sup> Assim, a busca dos fatores que interferem na aderência medicamentosa e das ações que a influenciam positivamente são mandatórias, pois é por meio dela que a equipe de saúde pode promover o tratamento adequado e uma melhor qualidade de vida ao paciente.<sup>(3)</sup>

1. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

2. Hospital Ilha do Leite, Recife, PE, Brasil.

Data de submissão: 11/03/2017 – Data de aceite: 18/05/2017

Conflito de interesses: não há.

Fontes de financiamento: não há.

#### Endereço para correspondência:

Dinaldo Cavalcanti Oliveira

Rua Avenida Professor Moraes Rego, 1.235 – Cidade Universitária

CEP: 50670-901 – Recife, PE, Brasil

Fone: (81) 2126-6000/(81) 3198-4597 – E-mail: dinaldo@cardiol.br

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: protocolo 46307815.8.0000.5208; parecer 1.135.117, data 2 de julho de 2015, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Um dos questionários utilizados na avaliação da adesão medicamentosa para doenças crônicas é o teste de Morisky-Green (TMG). As propriedades do TMG são designadas para facilitar a identificação e a avaliação dos problemas e barreiras para uma adesão adequada. O teste pode ser utilizado inicialmente como uma ferramenta de diagnóstico para avaliar os níveis de cumprimento da prescrição por parte dos pacientes e seus comportamentos de adesão. Uma característica importante do TMG é a identificação de problemas relacionados com atitudes e comportamentos e a consequente utilização de medidas adequadas para resolvê-los.<sup>(3,4)</sup>

A doença arterial coronariana (DAC) é responsável por elevadas taxas de mortalidade, não importando o país avaliado, além de alto custo direto e indireto.<sup>(5,6)</sup>

Conhecer a prevalência de adesão medicamentosa dos pacientes com DAC, identificar os fatores que dificultam esta adesão e buscar meios para melhorá-la, são medidas importantes no manejo destes tipos de pacientes.

O objetivo primário deste estudo foi identificar fatores descritos como causa de não adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com DAC crônica e, como secundários, as descrições da prevalência de não adesão às drogas prescritas e dos perfis clínico, social e econômico da população estudada.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, prospectivo e descritivo, realizado de julho a dezembro de 2015, em dois hospitais, que recrutou todos os pacientes que estivessem de acordo com os critérios de inclusão e exclusão durante o tempo preestabelecido para o estudo.

Foram incluídos 130 pacientes (57% homens, idade 60,8±10,3 anos). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (parecer número 1.135.117).

Os critérios de inclusão foram pacientes com indicação clínica de cinecoronariografia por DAC crônica, que estivessem em uso de terapia medicamentosa e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos pacientes com impossibilidade de responder questionários e com participação pregressa ou atual em outro estudo clínico.

As características clínicas dos pacientes foram coletadas da aplicação de questionário, e a adesão medicamentosa foi avaliada pelo questionário Morisky-Green.<sup>(7,8)</sup>

Foram abordadas questões sobre as dificuldades encontradas pelo paciente na aderência ao tratamento farmacológico, permitindo que o mesmo descrevesse as razões para a não tomada da medicação, conforme receita médica.

Baseados nas justificativas para não adesão, as razões descritas para não aderência às medicações foram divididas em dois grandes grupos, a saber: dificuldade de identificar os remédios e aquelas relacionadas a tomada destes.

Pacientes potencialmente candidatos a serem recrutados foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Aqueles que preenchessem tais critérios foram abordados pelos pesquisadores, que explicaram a pesquisa e os convidaram para participar dela. Para os pacientes que aceitaram, foi explicado o TCLE, que foi assinado por eles. Em seguida foram aplicados os questionários

de coleta de características clínicas e de adesão farmacológica, assim como foram coletadas as informações sobre as razões da não tomada das medicações de acordo com as prescrições. Todas estas etapas foram realizadas antes da angiografia coronariana.

Os dados da pesquisa foram armazenados no programa Excel MS-Office Windows 8 e, posteriormente, exportados para o *Statistical Package Social Science* (SPSS), versão 21, que foi utilizado para análise estatística.

Por meio do teste estatístico de Kolmogorov-Smirnov, testou-se a normalidade das amostras. Foi realizada a análise estatística descritiva, e as variáveis categóricas foram expressas em suas frequências absolutas e valores percentuais, enquanto que as variáveis numéricas como média e desvio padrão pela distribuição normal na curva de Gauss.

## RESULTADOS

Foram não aderentes ao tratamento farmacológico 96 (74%) pacientes. A avaliação das características socioeconômicas e demográficas da população do estudo revelou que 76,7% dos pacientes eram casados, 70,7% eram analfabetos ou cursaram até Ensino Fundamental, 62% ganhavam mensalmente um salário mínimo e 86,9% tinham idade ≥50 anos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Perfis social, econômico e demográfico dos pacientes com doença arterial coronariana crônica no Nordeste do Brasil em 2015

Características sociodemográficas	Estatísticas
Idade*	60,8±10,3 anos
Faixa etária (anos), n (%)	
<49	17 (13,1)
50-64	63 (48,5)
>65	50 (38,5)
Sexo, n (%)	
Feminino	56 (43,1)
Masculino	74 (56,9)
Estado civil, n (%)	
Casado	99 (76,7)
Solteiro	12 (9,3)
Divorciado/viúvo	18 (14,0)
Procedência, n (%)	
Recife	37 (28,4)
RMR	27 (20,8)
Interior/outros estados	66 (50,8)
Renda, n (%)	
1 salário mínimo	81 (62,3)
Mais de 1 e menos de 3	38 (29,2)
3 salários mínimos ou mais	11 (8,5)
Escolaridade†	
Analfabeto	17 (13,1)
Ensino Fundamental	75 (57,7)
Ensino Médio	26 (20,0)
Ensino Superior	12 (9,2)

\*Média±desvio padrão; †completo ou incompleto RMR: Região Metropolitana de Recife.



O índice de massa corporal foi  $\leq 25\text{kg/m}^2$  em 44 pacientes, entre 25 e  $30\text{kg/m}^2$  em 53 e  $>30\text{kg/m}^2$  em 33. Os principais antecedentes pessoais foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 90% da amostra, *diabetes mellitus* (DM) em 33% e dislipidemia em 18%, enquanto os principais antecedentes familiares foram para 26%, DM para 12% e infarto do miocárdio em 6,9% (Tabela 2).

**Tabela 2.** Perfil clínico dos pacientes com doença arterial coronariana crônica no Nordeste do Brasil em 2015

Características clínicas	Estatísticas
IMC*	27,7 $\pm$ 4,4kg/m <sup>2</sup>
Classificação IMC, n (%)	
Normal	44 (33,8)
Sobrepeso	53 (40,8)
Obeso	33 (25,4)
Relação cintura/quadril, n (%)	
Normal	37 (28,5)
Aumentada	93 (71,5)
ITB, n (%)	
Normal	94 (72,3)
Menor	14 (10,8)
Maior	22 (16,9)
Procedimento, n (%)	
ICP	9 (6,9)
Cateterismo	121 (93,1)
Antecedentes pessoais, n (%)	
HAS	117 (90,0)
DM	43 (33,1)
AVC	8 (6,2)
IAM	22 (16,9)
DCV	8 (6,2)
Dislipidemia	24 (18,5)
Antecedentes familiares, n (%)	
HAS	35 (26,9)
DM	16 (12,3)
IAM	9 (6,9)
AVC	4 (3,1)
DCV	5 (3,8)

IMC: índice de massa corporal; ITB: índice tornozelo-braquial; ICP: intervenção coronariana percutânea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; DCV: doenças cardiovasculares.

Quanto aos achados das angiografias coronarianas, 7,6% dos pacientes apresentavam estenoses discretas; 7,6%, moderadas; e 53,8% pelo menos uma estenose grave. Eram uniarteriais 20,7% dos pacientes, biarteriais 19,2% e triarteriais 29,2% da amostra.

Analisando as dificuldades encontradas na identificação dos medicamentos pelos pacientes, 86,4% dos pacientes tiveram dificuldade em identificar o medicamento tomado; destes, 43,3% relataram não saber o nome da medicação de que faziam uso contínuo, 27,7% relataram que o controle era feito por um fa-

miliar, 15,6% identificavam o medicamento pelo tamanho e pela cor, e 13,2% não conseguiam ler a receita prescrita.

Dos 96 pacientes não aderentes, 40% citaram o esquecimento como maior motivo para a não aderência a terapia farmacológica, 11,4% citaram as condições financeiras, 6,2% o esquecimento do familiar e apenas 1,04% relatou a falta de orientação do profissional de saúde.

## DISCUSSÃO

A prevalência da não adesão encontrada no estudo foi concordante com a literatura, que estima taxa de 50 a 80% de não aderência medicamentosa em doentes com enfermidades crônicas.<sup>(2-4)</sup>

A dificuldade na identificação dos medicamentos (por não saber o nome da medicação, o controle ser feito pelo familiar, o fato de identificar o medicamento pelo tamanho e pela cor, ou não conseguir ler a receita prescrita), o esquecimento de tomar o remédio e a dificuldade em aquisição das drogas devido às condições financeiras foram as principais razões para não adesão aos fármacos.

São vários os fatores que influenciam na adesão medicamentosa do paciente, como relacionados ao paciente, como idade, sexo, estado civil, religião, hábitos de vida, aspectos culturais e crenças de saúde; à doença, como a cronicidade e efeitos deletérios a longo prazo; ao tratamento medicamentoso, como os efeitos indesejáveis das drogas e posologia complexa; aos aspectos institucionais; e aqueles relacionados à relação paciente-membros da equipe de saúde.<sup>(1)</sup>

Nesse estudo, o perfil socioeconômico foi caracterizado por baixa renda e escolaridade, o que pode dificultar o entendimento das recomendações médicas, a aquisição e tomada dos medicamentos, assim como o entendimento da importância da adesão.

Este estudo está em consonância com a literatura,<sup>(9)</sup> que encontrou taxa de 80% de pacientes que não sabiam identificar os medicamentos utilizados.

A alta taxa de não identificação das medicações de uso contínuo é um fator alarmante, pois pressupõe que o indivíduo não conhece o fármaco que utiliza, sua ação e seus efeitos adversos, sendo de consenso para a comunidade científica que o paciente que é conhecedor de sua doença tem maiores chances de aderir a terapêutica prescrita e ter uma melhor qualidade de vida.<sup>(9)</sup>

Em um estudo sobre a utilização de medicamentos de forma errônea em pacientes idosos,<sup>(10)</sup> foram encontrados resultados semelhantes aos do nosso estudo. A maioria dos idosos relatou a dificuldade para ler e o esquecimento como os maiores entraves para a aderência medicamentosa. Isto pode refletir alterações como falta de memória e cognição deficiente, que podem ser dificuldades encontradas na população em questão. Estas alterações, muitas vezes, geram dependência do idoso, e isto justifica que 28% dos pacientes tinham o controle da medicação feita pelo familiar. A família, muitas vezes, assume o papel de cuidadora do paciente, devendo ser orientada a respeito da doença, da importância da adesão e do medicamento utilizado.

Na literatura, a baixa escolaridade foi associada à dificuldade em compreender as recomendações dos profissionais de saúde e à importância do uso contínuo dos medicamentos.<sup>(11)</sup>

A principal causa relatada para a não adesão ao regime terapêutico em nosso estudo foi o esquecimento, o que é concordante com outros estudos.<sup>(10-12)</sup> Este fator contribuiu para o não cumprimento adequado do regime terapêutico preconizado e pode ser causado pelas alterações cognitivas esperadas pelo envelhecimento e/ou devido a fatores socioeconômicos. Trata-se de um desafio para a equipe de saúde lidar com este fato, tendo como alternativa a realização de atividades que visem auxiliar na adesão medicamentosa, como a utilização de fitas coloridas, depósitos para o armazenamento das doses diárias, alarmes e a disposição do medicamento em locais mais visíveis, para promover a adesão medicamentosa e minimizar os riscos de erro.

Apesar de nosso estudo ter encontrado uma taxa baixa de esquecimento do familiar, é importante enfatizarmos que este pode ser um elemento chave na assistência ao paciente coronariano, necessitando de apoio e orientação da equipe de saúde.

Outro aspecto interessante deste estudo é que a prevalência de falta de orientação do profissional de saúde foi muito baixa, o que foi diferente de uma pesquisa prévia, na qual esta taxa foi de 11,8%.<sup>(9)</sup> A orientação do profissional de saúde é fundamental para o processo de adesão medicamentosa.<sup>(3)</sup>

No Brasil, apesar dos avanços com a política de dispensação gratuita dos medicamentos, infelizmente não há o atendimento às necessidades da população, e estima-se que 64,5 milhões de pessoas com doenças crônicas não possuem condições financeiras que favoreçam a compra de fármacos.<sup>(13)</sup> De certa forma, as dificuldades de adquirir os fármacos encontradas neste estudo, refletem a realidade do Brasil e das condições socioeconômicas da população estudada.

A maioria dos pacientes deste estudo tinha idade acima dos 50 anos, por isto, de uma forma geral, seria de se esperar maior risco para aterosclerose e também para maior número de fatores de risco.<sup>(14)</sup> A literatura revela que, em populações com idades avançadas que tenham aterosclerose, a prevalência de três ou mais fatores de risco é elevada.<sup>(15)</sup> De fato, a prevalência de fatores de risco nos pacientes do estudo foi alta.

Os fatores de risco tendem a ocorrer com maior frequência e maior número em populações com menor poder econômico e cultural.<sup>(16)</sup> Mesmo em países desenvolvidos, estas associações são relatadas. Outros estudos também encontraram resultados semelhantes.<sup>(17)</sup> Dados de estudo americano demonstraram que presença de dois ou mais fatores de risco é mais frequente entre aqueles com baixa escolaridade 53% em comparação àqueles com curso superior 26%.<sup>(18)</sup>

Quanto à predominância do sexo masculino, alguns autores<sup>(19,20)</sup> encontraram resultados semelhantes aos nossos, analisando também o perfil de paciente coronarianos atendidos em um hospital geral no Paraná e no Rio Grande do Sul.

Os hormônios femininos naturais protegem as mulheres quanto ao desenvolvimento de DAC enquanto estão em idade fértil.<sup>(15-21)</sup> Por este e outros motivos, ainda não esclarecidos, as mulheres desenvolvem menos DAC e, conseqüentemente, são menos encaminhadas para angiografia que os homens.<sup>(14)</sup>

Em relação aos antecedentes familiares, a hipertensão e o DM foram as morbidades com maior frequência. A história familiar, em especial em parentes de primeiro grau, de morte súbita e in-

farto prematuro, diabetes, HAS e dislipidemia indica um risco aumentado de doença coronariana, pois, além da predisposição genética, os antecedentes familiares estão relacionados a hábitos inadequados no estilo de vida familiar.<sup>(22)</sup> Assim, a equipe de saúde deve estar atenta para a presença destes fatores de risco, orientando o paciente coronariano em relação à importância da adesão medicamentosa e à adoção de medidas saudáveis no estilo de vida.

A análise do perfil clínico dos pacientes revelou que a população do estudo é de alto risco para eventos cardiovasculares e, neste tipo de população, a adesão ao tratamento tem importância enorme, pois reduz a chance de tais eventos.<sup>(23)</sup> Infelizmente, a prevalência de não adesão foi elevada e, associada às características clínicas dos pacientes, ela tem contribuído para o risco elevado de eventos cardiovasculares desta população.

Neste sentido, nosso estudo pode servir de alerta para a necessidade de desenvolvimento de estratégias para aumento da adesão aos fármacos em pacientes com DAC.

Nosso estudo tem algumas limitações, como número de pacientes recrutados, que permite apenas a geração de hipóteses; amostra de conveniência baseada em decisão dos investigadores de recrutar pacientes em tempo predeterminado e método utilizado para avaliação de adesão, pois existem críticas ao questionário de Morisky-Green. Entretanto nenhum dos métodos utilizados para avaliação de adesão medicamentosa é considerado perfeito, e o questionário usado neste estudo é consagrado na literatura, já tendo sido usado em vários outros estudos.

## CONCLUSÃO

A prevalência de não adesão medicamentosa neste estudo foi elevada. As principais razões para não tomada adequada das medicações pelos pacientes foram identificadas, a saber: dificuldade na identificação dos medicamentos, esquecimento de tomar o remédio e dificuldade em aquisição das drogas.

Modificar esta realidade de elevadas taxas de não adesão a fármacos depende de um esforço conjunto da comunidade científica e das políticas de governo. É preciso que haja uma cada vez crescente integração entre as diversas categorias de profissionais de saúde e o governo, para que o cenário da adesão medicamentosa no Brasil seja modificado.

O enfermeiro é de elevado potencial de facilitador e promotor da adesão, por meio da possibilidade de educação sobre o assunto para o paciente e seus familiares, assim como identificar as principais dificuldades na adesão relatadas pelos pacientes e ensinar aos mesmos como vencê-las.

## REFERÊNCIAS

1. Dias AM, Cunha M, Santos A, Neves A, Pinto A, Silva A, et al. Adesão ao regime terapêutico na doença crônica: revisão da literatura. *Millennium J Educ Technol Health*. 2011;40(16):201-19.
2. World Health Organization (WHO). Adherence to long term therapies: evidence for action [Internet]. Geneva: WHO; 2003. [cited 2016 Oct 25]. Available from: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_introduction.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf)
3. Santos MV, Oliveira DC, Arraes LB, Oliveira DA, Medeiros L, Novaes MA. Adesão ao tratamento anti-hipertensivo: conceitos, aferição e estratégias inovadoras de abordagem. *Rev Bras Clin Med*. 2013;11(1):55-61.

4. Raimundo AC, Pierin AM. Adesão ao tratamento de hipertensos em um programa de gestão de doenças crônicas: estudo longitudinal retrospectivo. *Rev Esc Enferm USP* 2014;48(5):811-9.
5. Andrade JP, Mattos LA, Carvalho AC, Machado CA, Oliveira GM. Programa nacional de qualificação de médicos na prevenção e atenção integral nas doenças cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):203-11.
6. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):256.
7. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
8. Ben A, Neumman CR. Teste de Morisky-Green e Brief medication questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. *Rev Saúde Pública* 2012;46(2):279-89.
9. Gama GG, Queiroz TL, Guimarães TC, Mussi FC. Dificuldades dos indivíduos com doença arterial coronariana para seguir o tratamento medicamentoso. *Acta Paul Enferm* 2010;23(4):533-9.
10. Rozenfeld S. Prevalência, fatores associados ao mal uso de medicamentos entre idosos. uma revisão. *Cad Saude Pública*. 2003;19(3):717-24.
11. Barreto MS, Cremonese IZ, Janeiro V, Matsuda LM, Marcon SS. Prevalência da não adesão à farmacoterapia anti-hipertensiva e fatores associados. *Rev Bras Enferm*. 2015;68(1):60-7.
12. Lunelli RP, Portal VL, Esmério FG, Moraes MA, Souza EM. Adesão medicamentosa e não medicamentosa de pacientes com doença arterial coronariana. *Acta Paul Enferm*. 2009;22(4):367-73.
13. Leite SN, Vasconcelos MP. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc Saude Coletiva*. 2003;8(3):775-82.
14. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz da Doença Coronária estável. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2 Supl.2):1-59.
15. Leão AM, Vilagra MM. Perfil dos pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea no serviço de Hemodinâmica do Hospital Universitário Sul Fluminense, Vassouras - RJ. *Rev Saúde (Vassouras)*. 2012;3(1):27-32.
16. Polasczyk CA. Fatores de risco cardiovascular no Brasil: os próximos 50 anos! *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(3):199-201.
17. Araujo DF, Araujo ER, Silva MR, Silva NC, Guimarães MS, Amorim Neta FL. Clinical and epidemiological profile of patients with acute coronary syndrome. *Rev Enferm UFPI*. 2014;3(2):78-84.
18. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular Disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125(9):882-7.
19. Sousa SM, Bernardino E, Vicelli RM, Kalinowski CE. Perfil de pacientes submetidos ao cateterismo cardíaco: subsídio para prevenção de fatores de risco cardiovascular. *Cogitare Enferm*. 2014;19(2):282-6.
20. Kuhn OT, Bueno JF, Loro MM, Kolankiewicz AB, Rosanelli CL, Winkelmann ER. Perfil de pacientes submetidos a um cateterismo cardíaco e angioplastia em um Hospital Geral. *Rev Contexto e Saúde [Internet]*. 2015 [citado 2016 Nov 21];15(29):4-14. Disponível em: <https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/viewFile/4143/4736>
21. Lopes MA, Barros MA, Oliveira IR, Martins HC, Paiva MS, Lima JA, Maior GS, Paiva HD, Mattos LA, Marin-Neto JÁ; CENIC. Comparação do perfil epidemiológico, clínico e dos resultados das intervenções coronárias percutâneas entre os gêneros masculino e feminino, na população brasileira: dados do registro CENIC. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2008;16(4):463-73.
22. Gus I, Ribeiro RA, Kato S, Bastos J, Medina C, Zazlavsky C, et al. Variações na prevalência dos fatores de risco para doença arterial coronariana no Rio Grande do Sul: uma análise comparativa entre 2002-2014. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(6):573-9.
23. Leite SN, Vasconcelos MP. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc Saude Coletiva*. 2003;8(3):775-82.

# Avaliação do questionário SCORED no rastreamento da doença renal crônica em população de hipertensos e/ou diabéticos

## SCORED questionnaire assessment for screening for chronic kidney disease in a population of hypertensive and/or diabetic patients

Leoncio Bem Sidrim<sup>1</sup>, Cynara Karolina Rodrigues da Cruz<sup>1</sup>, Gustavo Dias Prutchansky<sup>1</sup>, Wagner Azevedo Herculano<sup>1</sup>, Felipe Augusto Chaves Machado<sup>1</sup>, Igor Guedes de Freitas Almeida<sup>1</sup>, Sílvia Cecília Brandão Bezerra<sup>2</sup>

Recebido da Universidade de Pernambuco, Garanhuns, PE, Brasil.

### RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar o questionário *SCreening for Occult RENal Disease* (SCORED) no rastreamento de doença renal crônica em indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica e/ou *diabetes mellitus*, determinando sua sensibilidade e sua especificidade, e estimando a incidência de doença renal nesta população. **MÉTODOS:** A amostra foi formada por 296 hipertensos e/ou diabéticos da Atenção Básica de Garanhuns (PE). O rastreamento constituiu-se de aplicação do questionário, aferição da pressão arterial e glicemia capilar, dosagem da creatinina sérica e estimativa da taxa de filtração glomerular, e análise de urina por tira reagente. **RESULTADOS:** Foram detectados 71 indivíduos com doença renal crônica (24,8%). Considerando o sexo, as proporções dos que não apresentaram doença renal crônica foram muito similares: 3,0 e 2,85 para os sexos feminino e masculino, respectivamente ( $p > 0,001$ ). Houve relação estatisticamente significativa entre a idade dos entrevistados e a prevalência de doença renal crônica ( $p < 0,001$ ). Dentre os que apresentaram doença renal crônica, a média da idade foi de 71,6 $\pm$ 7,3 anos vs. 58,8 $\pm$ 9,6 anos daqueles que não tinham a doença ( $p < 0,001$ ). Realizamos a análise bivariada entre o SCORED e a doença renal crônica, e a sensibilidade do teste foi de 97,1% e sua especificidade, 14,4%. O valor preditivo positivo foi de 27,3% e o valor preditivo negativo, 93,9%. **CONCLUSÃO:** O

SCORED se mostrou uma ótima ferramenta para desacreditar o diagnóstico de doença renal crônica nos pacientes com baixa pontuação, demonstrando ser útil no grupo estudado.

**Descritores:** Falência renal crônica; Inquéritos e questionários; Hipertensão; *Diabetes mellitus*; Programas de rastreamento

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate the Screening for Occult Renal Disease questionnaire for the screening of chronic renal disease in individuals with systemic arterial hypertension and/or diabetes mellitus, determining its sensitivity, specificity and estimating the incidence of renal disease in this population. **METHODS:** The sample consisted of 296 hypertensive and/or diabetic patients from primary care in the city of Garanhuns, state of Pernambuco. The screening consisted of the application of the questionnaire, blood pressure and capillary blood glucose measurement, serum creatinine dosage, and estimation of glomerular filtration rate, urinalysis through reagent strip. **RESULTS:** Seventy-one individuals with chronic renal disease (24.8%) were detected. Considering gender, the ratios of those who did not present chronic kidney disease were very similar, 3.0 and 2.85 for females and males, respectively ( $p > 0.001$ ). There was a statistically significant relationship between the age of the respondents and the prevalence of chronic kidney disease ( $p < 0.001$ ). Of those with chronic kidney disease, the mean age was 71.6 $\pm$ 7.3 years versus 58.8 $\pm$ 9.6 years for those who did not have renal disease ( $p < 0.001$ ). We performed the bivariate analysis between SCORED and chronic kidney disease, with sensitivity of the test being 97.1%, and its specificity 14.4%. The positive predictive value was 27.3%, and the negative predictive value was 93.9%. **CONCLUSION:** The Screening for Occult Renal Disease questionnaire proved to be a good tool to discredit the diagnosis of chronic kidney disease in patients with low scores, showing to be useful in the group studied.

**Keywords:** Kidney failure, chronic; Surveys and questionnaires; Hypertension; Diabetes Mellitus; Mass screening

1. Universidade de Pernambuco, Garanhuns, PE, Brasil.

2. Laboratório Adolfo Lutz, Garanhuns, PE, Brasil.

Data de submissão: 29/04/2017 – Data de aceite: 04/05/2017

Conflito de interesses: não há.

Fontes de Financiamento: Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE).

#### Endereço para correspondência:

Leoncio Bem Sidrim

Rua Capitão Pedro Rodrigues, 105 – São José

CEP: 55295-150 – Garanhuns, PE, Brasil

Tel.: (87) 99810-6845 – E-mail: leoncio\_sidrim@hotmail.com

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa:** a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco (CEP/UPE) em 2 de junho de 2015, sob o registro CAAE: 42119215.7.0000.5207.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é, atualmente, um problema de saúde pública mundial, com alta morbimortalidade, que

engloba diferentes processos fisiopatológicos associados à função renal anormal.

O número preciso de indivíduos com DRC em qualquer estágio é desconhecido em todo mundo. Há crescente incidência e prevalência da DRC nos Estados Unidos, onde, somente em 2009, 115.312 pacientes iniciaram o programa de terapia de substituição renal.<sup>(1)</sup> As estimativas nacionais referentes às taxas de prevalência e incidência de DRC em tratamento dialítico, obtidas pela Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2012, foram de 503 e 177 pacientes por milhão da população, respectivamente. O número de pacientes que iniciaram o tratamento naquele ano foi 34.366. A taxa anual de mortalidade bruta foi de 18,8%, e, dentre os pacientes prevalentes, 28,5% tinham *diabetes mellitus* e 36,6% tinham hipertensão arterial sistêmica (HAS).<sup>(2)</sup>

A definição mais recente da DRC foi proposta pelo grupo *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) da *NKF National Kidney Foundation* Americana (NKF-KDOQI™) no início da década passada, permitindo identificar a DRC pela presença de marcadores de lesão renal por mais de 3 meses. A lesão pode ser definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), que possam levar à diminuição da TFG, manifestadas por quaisquer anormalidades patológicas ou de dano renal, incluindo alterações na composição do sangue ou urina, ou em exames de imagem. Outro critério considerado pelo KDOQI é a presença de TFG <60mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup> por mais de 3 meses, com ou sem outros sinais de dano renal, conforme descrito anteriormente.<sup>(3)</sup>

As diretrizes da NKF-KDOQI™ para DRC recomendam que todos os indivíduos que procuram um serviço de saúde sejam avaliados de rotina para verificar os riscos de desenvolvimento de doença renal.<sup>(1,4)</sup> Os pacientes com história de *diabetes mellitus*, HAS e doença cardiovascular representam um maior risco para desenvolvimento de DRC.<sup>(4)</sup> Testes simples, como análise de urina ou relação proteína/creatinina em uma amostra casual de urina, e nível sérico de creatinina, são eficazes no rastreamento da DRC.<sup>(5)</sup> Porém, por diferentes razões, até o momento não se faz rastreamento de rotina da DRC no nosso meio.

Recentemente, um questionário, denominado *SCreening for Occult Renal Disease* (SCORED), foi elaborado objetivando prever a chance de o indivíduo apresentar DRC. Ele foi desenvolvido a partir de dados demográficos, clínicos e laboratoriais do *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES). Trata-se de uma análise transversal da população adulta americana, nos períodos de 1999 a 2000 e 2001 a 2002. O diagnóstico da DRC foi baseado no componente funcional da definição da doença, ou seja, TFG <60mL/minuto/1,73m<sup>2</sup>. O modelo de predição foi desenvolvido a partir de associações uni e multivariadas entre um grupo de fatores de risco e a DRC. As características ótimas do modelo foram examinadas com medidas internas. A validação externa do questionário SCORED foi realizada utilizando-se o estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*). Baseado no questionário SCORED, o indivíduo com quatro ou mais pontos apresenta a chance de um em cinco de apresentar DRC.<sup>(6)</sup> Em 2012, Magacho et al. reali-

zaram a tradução, a adaptação cultural e a validação do questionário SCORED para o português brasileiro.<sup>(7)</sup>

Em um estudo com 5.785 indivíduos,<sup>(8)</sup> baseado em dados de dois ensaios clínicos, o ENRICHD (*Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*)<sup>(9)</sup> e o VISP (*Vitamin Intervention for Stroke Prevention*),<sup>(10)</sup> foi demonstrado que pacientes com doenças cardiovasculares associadas a altos valores do SCORED têm maior risco de desenvolvimento de doença renal. Para infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, o SCORED revelou sensibilidade de 94% e 97% e especificidade de 27% e 11%, respectivamente.

O SCORED foi aplicado no Brasil em uma população geral de 873 indivíduos. O trabalho de Coutinho<sup>(11)</sup> demonstrou que TFG <60mL/min/1,73m<sup>2</sup> esteve presente em 46 (5,3%) dos participantes. As frequências da DRC nos estágios 3, 4 e 5 foram de 4,8%, 0,5% e 0%, respectivamente. Os valores do SCORED incluíram 224 (25,7%) indivíduos com altos valores (≥4), e 649 (74,3%) indivíduos com baixos valores. A sensibilidade para prever DRC por este modelo foi de 63% e a especificidade, 76%; o valor preditivo positivo foi de 13%, enquanto o valor preditivo negativo foi de 76%. Não há indícios na literatura da aplicação do SCORED em uma população selecionada de portadores de HAS e *diabetes mellitus*.

Considerando a transição epidemiológica e o aumento na incidência de doenças crônicas não transmissíveis, como HAS e *diabetes mellitus*, sabidamente importantes fatores de risco para a DRC, é necessário o rastreamento precoce e efetivo desta doença. Tal fato deve melhorar os índices de morbidade e mortalidade, diminuir os custos em saúde pública, bem como as intervenções terapêuticas, que são mais eficazes se no início do curso da doença.

O objetivo foi avaliar o questionário *SCreening for Occult Renal Disease* (SCORED) no rastreamento de doença renal crônica em indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica e/ou *diabetes mellitus*, determinando sua sensibilidade e sua especificidade, e estimando a incidência de doença renal nesta população.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, em que a unidade de análise foi um grupo de indivíduos selecionados pela presença de hipertensão e/ou *diabetes mellitus*. O período de seguimento foi transversal e o objeto de estudo foi descritivo.

A equipe de estudo contou com acadêmicos e docentes do curso de Medicina da Universidade de Pernambuco – *Campus Garanhuns*, em Garanhuns (PE). O rastreamento da DRC ocorreu em cinco Unidades de Saúde da Família (USF) do município de Garanhuns, tendo por critério de escolha: apresentar maior prevalência de hipertensos e diabéticos, com base no número de pacientes cadastrados no programa Hiperdia do Ministério da Saúde, destinado ao cadastramento e acompanhamento dos pacientes portadores de hipertensão arterial e/ou *diabetes mellitus*, atendidos na rede ambulatorial do Sistema Único de Saúde.<sup>(12)</sup>

O tamanho da amostra foi calculado baseando-se no número de 14.368 hipertensos e diabéticos do município de Garanhuns

cadastrados no Hiperdia, segundo dados do Departamento de Informática do DATASUS.<sup>(13)</sup> O intervalo de confiança foi de 95% (IC95%) e erro de estimativa de 5%. À amostra obtida (n=375), foram acrescentados 20%, para cobrir as perdas, totalizando 450 pessoas (n=450).

Os participantes foram escolhidos aleatoriamente nas unidades, por meio do cadastro Hiperdia na Atenção Primária. Os critérios de inclusão foram: ser maior de 18 anos de idade, ser portador de HAS e/ou diabetes mellitus, e não ser sabedor de apresentar DRC.

Os participantes foram orientados a comparecerem nas unidades de saúde em horário previamente marcado, após jejum de, no mínimo, 8 horas, conforme recomendação do *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP), para padronização da dosagem de creatinina no soro.<sup>(14)</sup> Amostra de sangue foi coletada por um estudante capacitado, e a amostra urinária foi obtida pela técnica do jato médio urinário, com orientação prévia a ambos os sexos que fizessem higiene da genitália externa e, no caso das mulheres, que não colhessem urina 5 dias antes ou depois do período menstrual.

A medida da pressão arterial foi realizada com manômetros aneroides calibrados com manômetros de mercúrio, conforme padrão estabelecido nas VI Diretrizes de Hipertensão Arterial<sup>(15)</sup> e do *VIII Joint National Committee*.<sup>(16)</sup> A pressão arterial foi aferida em dois momentos da entrevista: antes e após a aplicação do SCORED. O valor final da pressão arterial foi a média aritmética dos dois valores obtidos. Os valores de glicemia capilar também foram registrados utilizando um glicosímetro.

A DRC foi rastreada por três métodos: a estimativa da TFG pela dosagem de creatinina sérica, teste simples de urina com utilização de tiras reagentes e aplicação do SCORED.

### Estimativa da taxa de filtração glomerular pela dosagem de creatinina sérica

Para definirmos doença renal, usamos como ponto de corte o *clearance* de creatinina <60mL/minuto/1,73m<sup>2</sup>, obtida do valor da creatinina sérica e calculada pela equação de Cockcroft-Gault:<sup>(3)</sup>

$$\left( \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{72 \times \text{creatinina sérica}} \right)$$

O resultado foi multiplicado por 0,85 para as mulheres.

As determinações das concentrações de creatinina no soro foram realizadas com o uso de *kits* comerciais Creatinina® (Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, Brasil), que utiliza um procedimento cinético otimizado de dois pontos, baseado na reação de Jaffé modificada.<sup>(17)</sup> Para as dosagens, 50µL da amostra de soro foram adicionados a 50µL de picrato alcalino, misturados e aspirados para a cubeta do analisador automático, ajustado a zero em 510nm e, então, foram medidas as absorbâncias aos 30 e 90 segundos. Os resultados foram expressos em mg/dL.

### Teste simples de urina com utilização de tiras reagentes

A análise de urina foi realizada por meio de fitas reagentes de química seca Uriquest Plus (Labtest®),<sup>(19)</sup> considerando hematú-

ria positiva quando ultrapassasse 5 hemácias/µL, proteinúria se maior que 30mg/dL e glicosúria em ausente ou presente.

### Aplicação do SCORED

O valor do SCORED foi calculado para cada indivíduo da forma descrita a seguir. Os pontos foram atribuídos para cada década de idade acima de 50 anos (50 a 59 anos: 2 pontos; 60 a 69 anos: 3 pontos; >70 anos: 4 pontos), sexo (mulher: 1 ponto), anemia (presença: 1 ponto), hipertensão arterial (presença: 1 ponto), *diabetes mellitus* (presença: 1 ponto), doença cardiovascular (presença: 1 ponto), insuficiência cardíaca congestiva (presença: 1 ponto), doença arterial periférica (presença: 1 ponto) e proteinúria (presença: 1 ponto). Os valores do SCORED foram estratificados em duas categorias, a saber: positivo (alto risco) se ≥4 pontos, e negativo (baixo risco) se <4 pontos.

Os dados coletados foram armazenados em planilhas e, posteriormente, calculados, de forma a definir a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo e a acurácia do SCORED. Os dados estão apresentados sob a forma de gráficos e tabelas.

## RESULTADOS

O rastreamento realizado nas cinco unidades de saúde totalizou 296 participantes. Deste total, 3,37% (n=10) foram excluídos: cinco por se recusarem a realizar a coleta de sangue, e cinco por ter havido hemólise na amostra, impossibilitando o resultado.

A idade média dos participantes foi 61,8±10,8 anos, variando entre 31 e 88 anos; 73,0% (n=209) da amostra era do sexo feminino, e 26,9% (n=77) do sexo masculino. A figura 1 detalha as características da população do estudo.

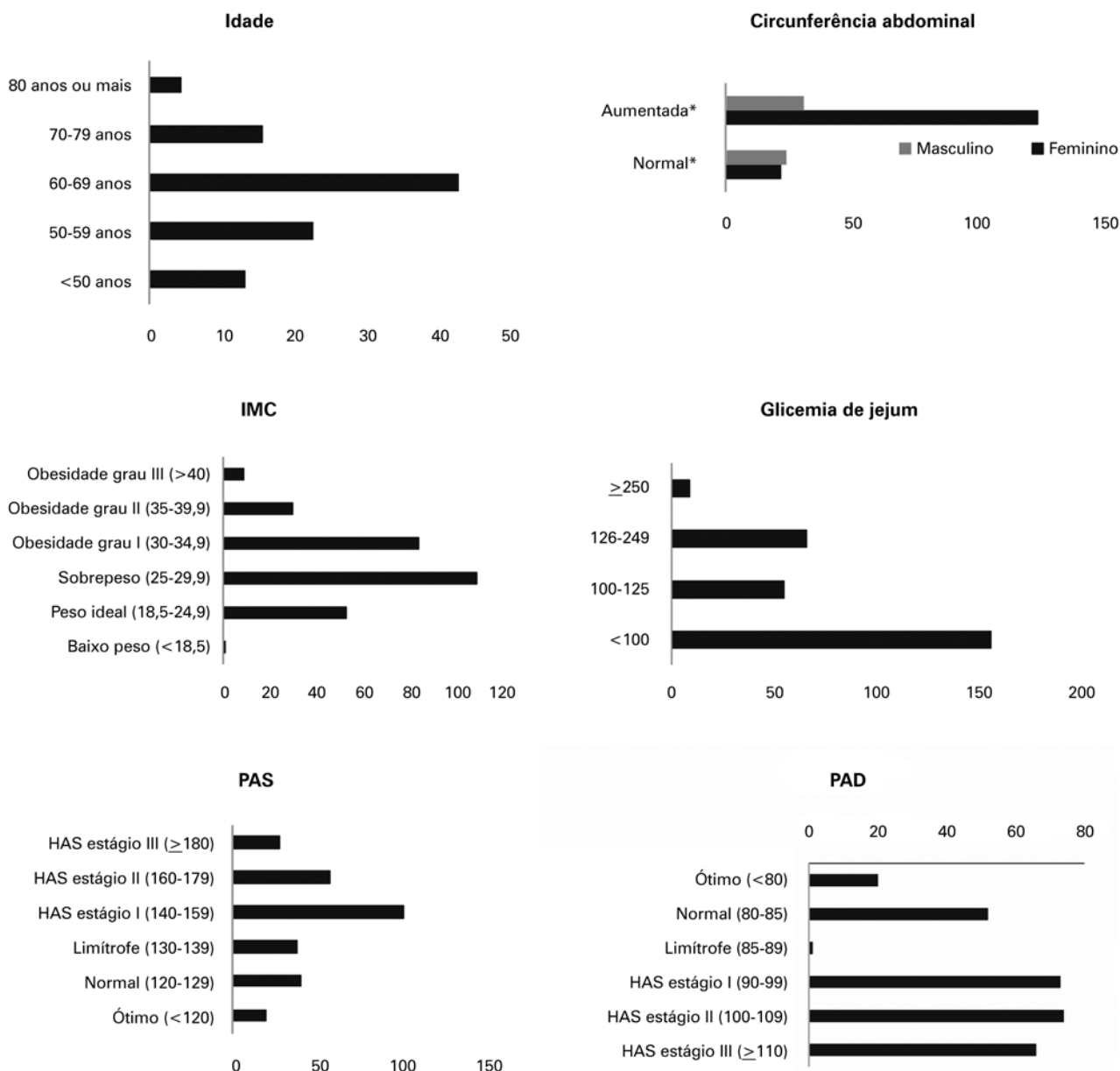
### Prevalência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e doença renal crônica

A prevalência global de HAS na população estudada foi de 95,1% (n=272). Em relação ao *diabetes mellitus*, observou-se prevalência global de 37,7% (n=108); destes, 87,0% (n=94) apresentaram as duas doenças associadas (Tabela 1).

Quando analisada a prevalência de DRC pela equação de Cockcroft-Gault, foram detectados 71 indivíduos com DRC, ou seja, a prevalência global de DRC foi de 24,8%, sendo que, destes, 71,8% eram do sexo feminino. Quando analisada a relação entre sexo e prevalência de DRC, esta não foi estatisticamente significativa (qui quadrado de 1,05; p=0,301).

Houve relação estatisticamente significativa entre a idade dos entrevistados e a prevalência de DRC pelo teste de linearidade (qui quadrado de 127,24; p<0,001). Dos entrevistados com menos de 60 anos, 1,9% apresentou doença renal. Dentre os entrevistados com mais de 80 anos, 38,1% tiveram o diagnóstico de DRC (Figura 2).

A tabela 2 resume a idade média dos indivíduos com DRC. Dos que apresentaram DRC, a média da idade foi de 71,6±7,3 anos vs. 58,8±9,6 anos daqueles que não tinham a doença renal (p<0,001).



**Figura 1.** Características da população estudada. \*Aumentada: ≥88cm para mulheres e ≥102cm para homens; normal: <88cm para mulheres e <102cm para homens. IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistêmica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAD: pressão arterial diastólica.

**Tabela 1.** Prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e *diabetes mellitus* na população estudada

Características	n (%)
HAS isolada	178 (62,2)
<i>Diabetes mellitus</i> isolada	14 (4,8)
HAS + <i>diabetes mellitus</i>	94 (32,8)

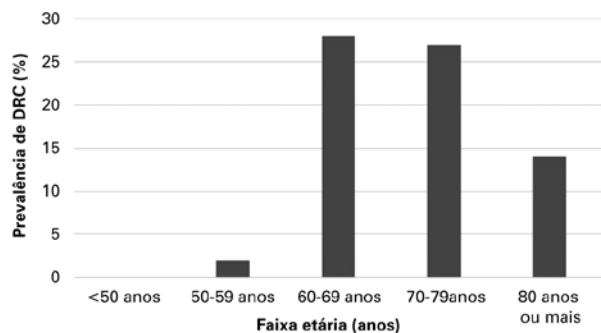
**Fatores de risco associados à doença renal crônica segundo equação de Cockcroft-Gault**

Considerando o sexo dos mesmos, as proporções dos que não apresentaram DRC foram muito similares: 3,0 e 2,85 para o

sexo feminino e masculino, respectivamente. Quando analisado o IC95% para o *odds ratio*, o número 1 esteve presente, indicando que não houve diferença significativa neste quesito, também corroborado pelo valor de p de 0,301. Os valores absolutos podem ser observados na figura 3.

**Relação do clearance de creatinina estimado pela equação de Cockcroft-Gault vs. creatinina sérica**

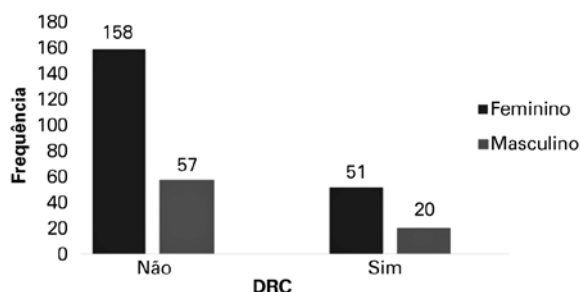
A figura 4 representa as relações entre o *clearance* de creatinina estimado pela equação de Cockcroft-Gault e a creatinina sérica. Os índices de relação linear (R<sup>2</sup>) entre *clearance* de creatinina (equação Cockcroft-Gault) vs. creatinina sérica foram de



**Figura 2.** Prevalência de doença renal crônica (DRC), de acordo com a equação Cockcroft-Gault, segundo faixa etária (qui quadrado de 127,24;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 2.** Idade média dos indivíduos com doença renal crônica (DRC)

DRC	n	Idade média (anos)	Desvio padrão	Valor de p
Sim	45	71,6	7,3	< 0,001
Não	156	58,8	9,6	



**Figura 3.** Frequência da doença renal crônica (DRC) segundo a equação de Cockcroft-Gault, de acordo com o sexo; teste qui quadrado ( $p=0,024$ ).

0,3908, e houve relação estatisticamente significativa, com nível descritivo de  $p < 0,001$ .

### Comparação dos resultados do SCORED com o diagnóstico de doença renal crônica

Inicialmente, realizamos a análise bivariada entre o SCORED e a DRC, usando a equação de Cockcroft-Gault. Quando analisado o SCORED, 253 (88,5%) entrevistados foram positivos e 33 (11,5%), negativos. Para o primeiro grupo, 69 (27,3%) apresentaram a DRC, enquanto que, para o segundo, dois (6,1%) apresentaram DRC (Tabela 4). Usando a equação de Cockcroft-Gault, a sensibilidade do teste foi de 97,1% e sua especificidade, de 14,4%. O valor preditivo positivo foi de 27,3% e o valor preditivo negativo, 93,9%.

## DISCUSSÃO

Ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a aplicar o SCORED para o rastreamento de DRC na população de hipertensos e/ou diabéticos. A maioria dos estudos analisados realizou sua aplicação em populações gerais,<sup>(6,8,9)</sup> e alguns trabalhos aplicaram-no em outros grupos específicos, como portadores de doença vascular<sup>(8)</sup> e doença coronariana.<sup>(9)</sup> Há também poucos estudos no Brasil que estimaram a prevalência de DRC entre os hipertensos e diabéticos,<sup>(11)</sup> e não temos informação de nenhum estudo que realizara esta estimativa no Nordeste brasileiro.

Alguns elementos metodológicos devem ser considerados. Nosso estudo esteve limitado por seu desenho transversal, que não permitiu dar maiores informações sobre a evolução da DRC e os fatores determinantes de sua progressão. Em segundo lugar, o tamanho da amostra não permite fazer associações estatísticas mais complexas e, por sua vez, as características amostrais, dada a elevada proporção de mulheres, restringem a extrapolação para outras realidades. Finalmente, a determinação da DRC apenas com base na estimativa da TFG, sem exames de imagem, his-

**Tabela 3.** Análise bivariada entre as variáveis associadas à doença renal crônica (DRC), segundo a equação de Cockcroft-Gault

Variáveis		Doença renal crônica		Odds ratio	IC95%	Qui quadrado	Valor de p
		Não n (%)	Sim n (%)				
Circunferência abdominal	Normal (<88cm para mulheres e <102cm para homens)	41 (59,4)	28 (40,6)	0,36	0,28-1,2	0,29	0,472
	Alterada (≥88cm para mulheres e ≥102cm para homens)	174 (80,2)	43 (19,8)				
Obesidade	Não (IMC <30)	88 (64,3)	49 (35,7)	0,31	0,13-0,37	0,06	0,842
	Sim (IMC ≥30)	127 (85,3)	22 (14,7)				
Teste simples de urina	Normal	176 (70,6)	73 (29,4)	0,56	0,36-1,26	1,12	0,083
	Alterado	30 (81,1)	7 (18,9)				
Glicemia de jejum	Normal (<126mg/dL)	145 (66,8)	72 (33,2)	0,79	0,61-2,8	0,98	0,104
	Alterada (≥126mg/dL)	51 (71,8)	20 (28,2)				
PAS	Normal (<140mg/dL)	78 (74,3)	27 (25,7)	1,1	0,92-1,99	3,25	0,020
	Alterada (≥140mg/dL)	132 (72,9)	49 (27,1)				
PAD	Normal (<90mg/dL)	50 (66,7)	25 (33,3)	0,56	0,09-0,79	1,86	0,103
	Alterada (≥90mg/dL)	165 (78,2)	46 (21,8)				

IC95%: intervalo de confiança de 95%; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistêmica; PAD: pressão arterial diastólica.



tologia ou outros marcadores de lesão renal, pode subestimar a verdadeira prevalência de DRC nos estágios iniciais da doença (estágios 1 e 2).

Levando em conta estas restrições, os nossos dados permitem mostrar que a prevalência de DRC nos adultos portadores de hipertensão ou diabetes, de acordo com o sistema de classificação proposto pela NKF-KDOQI™, foi de 22,3%, ou seja, muito superior ao encontrado na população geral adulta brasileira (5,3%), espanhola (5,1%) e norte-americana (10,4%).<sup>(11)</sup> A prevalência de DRC em nosso estudo é maior que a de estudos populacionais provavelmente pelo fato de que os pacientes incluídos se caracterizam por terem maior idade (média de 61,4 anos, diante de estudos populacionais, que têm uma média de idade de 40 anos),<sup>(11,16,19,20)</sup> além de maiores fatores de risco para DRC. De toda forma, consideramos alarmante o percentual de hipertensos e/ou diabéticos atendidos na rede de Atenção Primária e são portadores assintomáticos da DRC, desconhecendo totalmente a presença desta comorbidade.

O valor da incidência de DRC nos pacientes sabidamente hipertensos foi de 21,6%, ou seja, um pouco inferior ao encontrado por estudos americanos, que é de 27,5%. Estes mesmos estudos evidenciam prevalência de DRC de 22% para pacientes com hipertensão recém-diagnosticada.<sup>(3,19)</sup> Como não pudemos determinar o tempo de doença nos participantes deste estudo, não foi possível inferir que o dado é relevante. De modo inverso, dentre os pacientes com *clearance* de creatinina <60mL/minuto/1,73m<sup>2</sup>, a prevalência de HAS foi de 91%, corroborando dados internacionais que definem a HAS como importante fator de risco isolado para o desenvolvimento de DRC.<sup>(3,18,19)</sup>

A incidência de DRC no grupo dos pacientes portadores de *diabetes mellitus* foi de 22,6%, inferior quando comparado ao

percentual encontrado em estudos realizados pelo *Kidney Early Evaluation Program (KEEP®)* aplicado em países como México, onde mostrou prevalências de 35 a 38%, ou aqueles realizados no Japão, com prevalência de 35%.<sup>(21)</sup> No entanto, foi similar ao encontrado na Espanha, de 18,0%.<sup>(20)</sup>

Baseando em evidências, poucos estudos podem ajudar na escolha de um método ideal de rastreamento da doença renal. Em extensa análise de custo-efetividade de rastreamento de proteinúria em adultos dos Estados Unidos, Boulware et al. mostraram que maximizar a sensibilidade era mais importante que maximizar a especificidade.<sup>(22)</sup> É evidente que a DRC é um importante problema de saúde pública, com uma fase pré-clínica facilmente identificável, e que existem testes apropriados e aceitáveis para o diagnóstico nesta fase, mas estes ainda são pouco disponíveis, principalmente na rede de Atenção Primária do sistema de saúde brasileiro.

Bang et al. desenvolveram um método sistemático para triagem de doença renal em uma amostra de uma população geral bem definida.<sup>(6)</sup> Este modelo faz uso de características médicas e demográficas para identificar indivíduos com alta probabilidade de ter DRC, antes mesmo de realizar qualquer análise laboratorial sérica ou urinária. Idade, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares (incluindo insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronária e doença arterial periférica), proteinúria e anemia são facilmente identificadas por profissionais da área de saúde e pela população geral. Os autores concluíram que quatro ou mais seria o ponto de corte do escore, demonstrando alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo, com valores de 92% e 99%, respectivamente. Em nosso trabalho, quando comparamos os resultados do SCORED com a prevalência de DRC no grupo de hipertensos e/ou diabéticos, os resultados encontrados para sensibilidade e valor preditivo negativo, baseado na equação de Cockcroft-Gault, também foram altos: 95% e 92%, respectivamente. Ainda segundo Bang et al., somente 18% dos pacientes com escore de 4 ou mais devem ter a DRC, o que corresponde ao valor preditivo positivo. Quando aplicamos o SCORED na população de nosso estudo, encontramos valor preditivo positivo de 4%. A especificidade encontrada no estudo SCORED foi de 63%. Em nosso trabalho, encontramos especificidade de 15%.<sup>(8)</sup>

Os baixos valores de especificidade e valor preditivo positivo obtidos em nosso estudo podem ser explicados pelo fato de que a população selecionada já possui alto risco para DRC, e que as demais variáveis do questionário SCORED, como insuficiência cardíaca, doença vascular de membros, anemia e idade avançada, estão bastante associadas a HAS e ao *diabetes mellitus*, por meio de mecanismos que incluem aterosclerose e síndrome

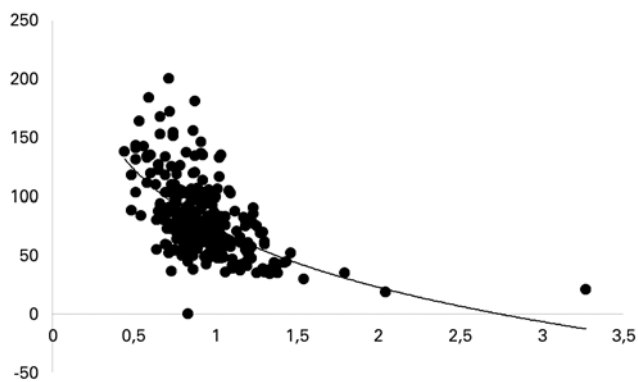


Figura 4. Relação do *clearance* de creatinina vs. creatinina sérica.

Tabela 4. Análise bivariada entre o SCORED e a doença renal crônica

Variáveis		Doença renal crônica		Odds ratio	IC95%	Qui Quadrado	Valor de p
		Não n (%)	Sim n (%)				
SCORED	Não	31 (93,9)	2 (6,1)	5,8	0,03-6,9	8,2	0,006
	Sim	184 (72,7)	69 (27,3)				

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

metabólica. Levando em conta os altos valores de sensibilidade e valor preditivo negativo, o SCORED se mostrou uma ótima ferramenta para desacreditar o diagnóstico de DRC nos pacientes com baixa pontuação.

Em resumo, os valores do SCORED demonstraram forte relação com a doença renal e seus fatores de risco, sendo útil para estratificar os hipertensos e diabéticos em dois grupos: alto e baixo risco para DRC. Por sua fácil aplicabilidade e seu baixo custo, deveria ser implementado nas políticas de saúde da Atenção Básica, e os médicos deviam ser encorajados a utilizarem tal ferramenta como auxílio no rastreamento desta doença, junto das outras disponíveis.

## CONCLUSÃO

De acordo com os dados preliminares deste estudo, a doença renal crônica foi prevalente em 22,3% da população estudada quando consideramos seu diagnóstico pela equação de Cockcroft-Gault. Este foi um dado bastante alarmante, visto que estes portadores ainda não tinham o diagnóstico de sua doença.

Quando consideramos os dois principais fatores de risco para doença renal crônica, concluímos que houve forte relação entre eles e a doença renal.

No presente estudo, encontramos que a maioria dos hipertensos e/ou diabéticos tinham alto risco de doença renal crônica oculta prevalente (SCORED  $\geq 4$ ). Levando em consideração o valor preditivo negativo do SCORED de 92%, podemos afirmar que parte da população estudada não tinha a doença renal crônica (SCORED  $< 4$ ). Neste grupo, uma minoria apresentou doença renal crônica.

Os resultados do questionário SCORED mostraram forte relação com a doença renal e seus fatores de risco, demonstrando ser útil no rastreamento de doença renal crônica no grupo estudado.

## REFERÊNCIAS

1. United States Renal Data System. 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2010. [cited 2015 Jun 21]. Available from: <https://www.usrds.org/atlas10.aspx>
2. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica 2012. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):48-53. DOI: 10.5935/0101-2800.20140009
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
4. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Erckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007; 72(3):247-59.
5. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedell H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(2):218-25.
6. Bang H, Vupputuri S, Shoham DA, Klemmer PJ, Falk RJ, Mazumdar M, et al. SCreening for Occult RENal Disease (SCORED): a simple prediction model for chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2007;167(4):374-81.
7. Magacho EJ, Andrade LC, Costa TJ, Paula EA, Araújo SS, Pinto A, et al. Tradução, adaptação cultural e validação do questionário Rastreamento da Doença Renal Oculta (Screening For Occult Renal Disease - SCORED) para o português brasileiro. *J Bras Nefrol.* 2012;34(3):251-8.
8. Bang H, Mazumdar M, Newman G, Bomback AS, Ballantyne CM, Jaffes AS, et al. Screening for kidney disease in vascular patients: SCreening for Occult RENal Disease (SCORED) experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2452-7.
9. ENRICH Investigators. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study intervention: rationale and design. *Psychosom Med.* 2001;63(5):747-55.
10. Spence JD, Bang H, Chambless LE, Stampfer MJ. Vitamin intervention for stroke prevention trial an efficacy analysis. *Stroke.* 2005;36(11):2404-9.
11. Coutinho IH. Estudo de rastreamento precoce da doença renal na população de Palmas - TO: uma aplicação do SCORED comparada com os métodos convencionais [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 88p.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área técnica de Diabetes e Hipertensão Arterial. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes mellitus (DM): protocolo/ Ministério da Saúde. Brasília: MS, 2001.
13. DATASUS [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014 [citado 2014 mar 19]. Disponível em: <http://datasus.gov.br>
14. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006;52(1):5-18.
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 supl.1):1-51. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010001700001>
16. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20. Erratum in: *JAMA.* 2014;311(17):1809.
17. Roche Diagnostics. Sistema Accu-Chek Active [Internet]. [citado 2015 Fev 12]. Disponível em: <http://www.accu-chek.com.br/br/produtos/monitoresdeglicemia/sistemaactive.html>.
18. Bartels H, Böhmer M. [A kinetic method for measurement of creatinine in serum]. *Med Lab (Stuttg)* 1973;26(9):209-15. German.
19. LABTEST. Uriquest plus. Instruções de uso. Ref: 150. Lagoa Santa: Labtest diagnóstica S. A., 2009. p. 1 - 6. [citado 2015 Fev 21]. Disponível em: [https://labtest.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Ref\\_150\\_RevOctober2009\\_Ref220914\\_Port.pdf](https://labtest.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Ref_150_RevOctober2009_Ref220914_Port.pdf)
20. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Centros de Diálise. São Paulo: SBN; 2015. [citado 2015 Mar 16]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/publico/centros-de-dialise>
21. Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento da tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS. Brasília: MS. [citado 2015 Mar 16]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
22. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA.* 2003;290(23):3101-14.

# Adenocarcinoma prostático: análise clínica e epidemiológica

## *Prostate adenocarcinoma: clinical and epidemiological analysis*

Renato Martins Araujo<sup>1</sup>, Regina Affonso<sup>2</sup>, Josias Leal Silva<sup>2</sup>, Maria Helena Bellini<sup>2</sup>

Recebido do Instituto Metropolitano de Ensino Superior, Ipatinga, MG, Brasil.

### RESUMO

**OBJETIVO:** Realizar análise clínica e epidemiológica de pacientes com câncer de próstata. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, descritivo de 607 prontuários de pacientes com câncer de próstata, atendidos entre 2012 a 2014. As variáveis analisadas foram: procedência, faixa etária, antígeno prostático específico (PSA) total, escore de Gleason da biópsia e da peça cirúrgica. A análise estatística foi realizada com software SPSS, versão 19.0. **RESULTADOS:** A maioria dos pacientes (57%) era de Ipatinga (MG) e arredores. A faixa etária mais frequente foi de 61 a 80 anos (76,6%). Valores de PSA entre 4,1 a 10ng/mL foram mais frequentes. O escore de Gleason da biópsia revelou que 321 pacientes apresentavam tumor intermediário. Apenas 203 pacientes realizaram a prostatectomia, e 61,5% das peças cirúrgicas também apresentaram tumor intermediário. Houve correlação significativa entre as faixas etárias e os níveis de PSA ( $R^2=0,9319$ ), e também entre o nível de PSA e os valores de escore Gleason da biópsia ( $p<0,05$ ). Houve concordância entre os valores de escore de Gleason da biópsia com os da peça cirúrgica em 72,9% dos casos. **CONCLUSÃO:** Em nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo epidemiológico de câncer de próstata na região do Vale do Aço. As informações fornecidas neste trabalho podem contribuir com programas para desenvolver ações de controle do câncer de próstata nesta região.

**Descritores:** Neoplasias da próstata/epidemiologia; Neoplasias da próstata/patologia; Adenocarcinoma; Antígeno prostático específico

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To conduct a clinical and epidemiological analysis of patients with Prostate Cancer. **METHODS:** This is

retrospective and descriptive study of 605 medical records of patients diagnosed with prostate cancer, seen from 2012 to 2014. The variables analyzed were: origin, age, total prostate specific antigen, Gleason score of the biopsy and surgical sample. Data were analyzed using SPSS software, version 19.0. **RESULTS:** Most patients (57%) were from the city of Ipatinga (state of Minas Gerais) and surrounding areas. The most frequent age group was 61 to 80 years (76.6%). PSA values between 4.1 and 10ng/mL were more frequent. Biopsy Gleason score revealed that 321 patients had an intermediate tumor. Only 203 patients underwent prostatectomy and 61.5% of the surgical specimens presented an intermediate tumor. There was a significant correlation ( $R^2=0.9319$ ) between the age groups and patients' PSA levels, and an association between PSA level and Gleason biopsy values ( $p<0.05$ ). There was concordance between the values of Gleason biopsy with those of the surgical specimen in 72.9% of the patients. **CONCLUSION:** To the best of our knowledge, this was the first epidemiological study of prostate cancer in the region of Vale do Aço. The associations found here may contribute with programs to develop actions to control prostate cancer in this region.

**Keywords:** Prostatic neoplasms/epidemiology; Prostatic neoplasms/pathology; Adenocarcinoma; Prostate-specific antigen

### INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) representa 9,7% das neoplasias malignas, sendo 15,3% em países desenvolvidos e 4,3% em países em desenvolvimento. É a mais prevalente e a segunda causa de morte em homens adultos.<sup>(1)</sup>

A idade é um fator de risco importante para o CaP, uma vez que tanto a incidência, como a mortalidade aumentam, significativamente, após os 50 anos. Cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem nos homens a partir dos 65 anos. É, por isto, considerado o câncer da terceira idade.<sup>(1-3)</sup>

No Brasil, o CaP é o segundo mais comum entre os homens, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. É o sexto tipo mais comum no mundo, representando cerca de 10% do total de cânceres. Sua taxa de incidência é cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos.<sup>(1)</sup>

A estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o biênio 2016 e 2017 é de 61.200 novos casos e de 13.772 óbitos. Em Minas Gerais, esta estimativa é de 5.920 novos casos por 100 mil habitantes valor.<sup>(1)</sup> Em Belo Horizonte, capital do Estado, são esperados 880 novos casos para o biênio citado.

Nos estágios iniciais, esta neoplasia, raramente produz sintomas. Entretanto, nos estágios avançados, o paciente se queixa

1. Instituto Metropolitano de Ensino Superior, Ipatinga, MG, Brasil.

2. Departamento de Biotecnologia, Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares, SP, Brasil.

Data de submissão: 24/02/2017 – Data de aceite: 17/04/2017

Conflito de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

Maria Helena Bellini

Avenida Professor Lineu Prestes, 2.242 – Cidade Universitária/Butantã

CEP: 05508-000 – São Paulo, SP, Brasil

Tel: (11) 31339706 – E-mail mbmarumo@ipen.br

de dificuldade para urinar, jato urinário fraco e sensação de não esvaziamento completo da bexiga.<sup>(4)</sup>

Quando a doença é detectada precocemente, por exames clínicos e laboratoriais de rotina, como, por exemplo, o toque retal e a dosagem do antígeno prostático específico (PSA), a patologia é curável em 80% dos casos. Entretanto, o diagnóstico da doença, muitas vezes, acontece quando o câncer já se disseminou para outros órgãos, o que dificulta seu tratamento.<sup>(5)</sup>

Segundo Rodrigues e Sales,<sup>(6)</sup> a etiologia do CaP é indeterminada, mas sabe-se que alguns fatores influenciam em seu desenvolvimento. São vários os fatores postulados para sua promoção e seu início, sendo a idade um fator de risco tanto para a incidência, quanto para a mortalidade. Outro fator de risco relevante é o histórico familiar. Verificou-se um aumento de 1,5 vez do risco da doença quando um parente de primeiro grau é acometido pelo câncer, e de cinco vezes quando dois ou mais foram afetados. Nestas situações, o tumor aparece de forma precoce, em alguns casos até em idades inferiores a 50 anos.<sup>(7,8)</sup>

A propedêutica para investigação de CaP inclui a dosagem do PSA sérico e a biópsia guiada por ultrassonografia transretal (USTR).<sup>(9)</sup>

O PSA é o marcador tumoral mais utilizado no rastreamento da neoplasia prostática, com impacto significativo nos quesitos morbidade e mortalidade. Atualmente, são considerados alterados os valores de PSA acima de 2,5ng/mL. É válido ressaltar que o exame possui alta sensibilidade e baixa especificidade, pois outras causas podem elevar os valores do antígeno, como prostatite e hiperplasia prostática benigna, além da neoplasia prostática.<sup>(10)</sup>

O PSA, isoladamente, não tem valor diagnóstico, e 80% dos casos são diagnosticados e posteriormente confirmados pelo anatomopatológico quando se associa o toque retal.<sup>(11)</sup>

Por meio do exame anatomopatológico do material obtido pela biópsia, é possível determinar o escore de Gleason, sendo este um dos critérios mais importantes para se estabelecer o estadiamento, o prognóstico da doença e também auxiliar na escolha da terapia mais adequada. É importante ressaltar que quanto mais indiferenciado o tumor, mais agressivo é seu comportamento. O escore de Gleason classifica os tumores como bem diferenciado (Gleason 2-4), moderadamente diferenciado (Gleason 5-6) e indiferenciado (8-10).<sup>(12)</sup>

Além dos exames já citados, a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) também podem ser utilizados na abordagem propedêutica e diagnóstica do CaP, mas eles possuem acurácia limitada, se comparados à biópsia.<sup>(13)</sup>

O estadiamento do tumor, a classificação histológica, a preferência e acessibilidade do paciente são fatores que determinam a escolha terapêutica.<sup>(14)</sup>

O objetivo deste estudo foi realizar análise clínica e epidemiológica de pacientes com CaP.

## MÉTODOS

Estudo retrospectivo, descritivo, realizado com dados de prontuários de pacientes com diagnóstico de CaP, atendidos no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014. Foram inclusos os prontuários com código C61 (neoplasia maligna de próstata)

de acordo com a Classificação Internacional de Doenças. O estudo foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, sob o protocolo 1.058.420.

As variáveis de interesse foram procedência, faixa etária, PSA total ao diagnóstico, escore de Gleason da biópsia, escore de Gleason da biópsia por categoria de risco, escore de Gleason da peça cirúrgica.

A variável procedência foi estratificada em cinco grupos: Ipatinga; Arredores de Ipatinga; Coronel Fabriciano; Timóteo; e outros. A variável faixa etária foi estratificada em quatro grupos: 41 a 50 anos; 51 a 60 anos; 61 a 70 anos; 71 a 80 anos. A variável PSA foi estratificada em cinco grupos: 0 a 4; 4,1 a 10; 10,1 a 20; 20,1 a 50; >50ng/mL. Finalmente, a variável escore de Gleason foi classificada em quatro grupos: 3 a 4 se tumor bem diferenciado; 5 a 6 se tumor intermediário; 7 se tumor de moderado a fracamente diferenciado; 8 a 10 se tumor de alto grau.

A análise estatística foi realizada pelo *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 19.0. Para verificar a correlação entre as variáveis, foram aplicados o teste de Pearson e o teste qui quadrado de independência. O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerado significativo valor de  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

Os dados obtidos da análise dos 607 prontuários estão apresentados na tabela 1. Quanto à procedência, a maioria dos pacientes era das microrregiões de saúde compostas pelas cidades de Ipatinga e arredores (43,0% e 24,0%, respectivamente), Coronel Fabriciano (10%) e Timóteo (9,1%), municípios estes considerados mais populosos da região do Vale do Aço. O grupo estudado foi composto por pacientes entre 41 a 80 anos, dos quais 76,6% tinham entre 61 a 80 anos. Com relação ao PSA, que variou de 3,1ng/mL a 840,7ng/mL, e 50% dos pacientes apresentaram valores entre 4,1 a 10ng/mL. A análise do escore de Gleason da biópsia revelou que 321 pacientes, ou seja, metade da população estudada, apresentaram tumor intermediário. Finalmente, apenas 203 pacientes realizaram a prostatectomia. Desta população, observou-se que 61,58% apresentaram também um escore de Gleason entre 5 a 6, ou seja, tumor intermediário.

Realizou-se, inicialmente, a avaliação da correlação entre as faixas etárias e os níveis de PSA sérico total dos pacientes. A figura 1 apresenta o resultado desta análise, aplicando-se o teste de correlação de Pearson. Observou-se a existência de correlação significativa e positiva ( $R^2=0,9319$ ).

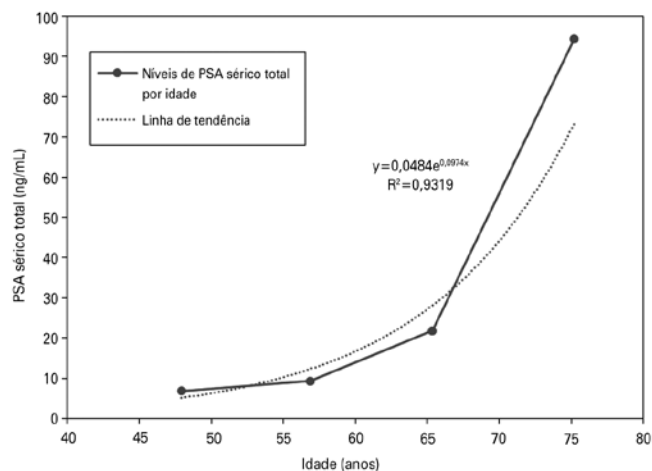
Para verificação da associação entre o nível de PSA sérico total e os valores de Gleason da biópsia, aplicou-se o teste não paramétrico qui quadrado, e encontrou-se uma associação significativa ( $p < 0,05$ ) (Tabela 2).

O escore de Gleason mais frequente, tanto na biópsia, quanto na peça cirúrgica, foi 6. Os dados da tabela 3 e 4 mostram a concordância entre os valores de escore de Gleason da biópsia com o da peça cirúrgica em 148 pacientes (72,9%). Dentre os valores discordantes, em 33 pacientes (16,3%) houve subgradação e, em 22 (10,8%), supergradação.

**Tabela 1.** Variáveis analisadas

Variável	n (%)
Faixa etária	
41-50	15 (2,5)
51-60	127 (20,9)
61-70	236 (38,9)
71-80	229 (37,7)
Procedência	
Ipatinga	261 (43,0)
Arredores de Ipatinga	146 (24,0)
Coronel Fabriciano	61 (10,0)
Timóteo	55 (9,1)
Outros	84 (13,8)
PSA (ng/mL)	
4,1-10	317 (52,2)
10,1-20	93 (15,3)
20,1-50	52 (8,6)
>50	61 (10,1)
Escore de Gleason da biópsia	
3-4	3 (0,5)
5-6	321 (52,9)
7	188 (31,0)
8-10	95 (15,5)
Escore de Gleason da peça cirúrgica	
3-4	0
5-6	126 (62,0)
7	70 (34,5)
8-10	7 (3,50)

Na variável "procedência, arredores de Ipatinga", os municípios são: Açucena, Belo Oriente, Braúnas, Bugre, Dom Cavati, Iapu, Ipaba, Joanésia, Mesquita, Naque, Periquito, Santana do Paraíso e São João do Oriente. Os municípios com menor representatividade, intitulados Outros, são: Antônio Dias, Córrego Novo, Dionísio Marliéria e Prego D'água. PSA: antígeno prostático específico.

**Figura 1.** Correlação de Pearson entre as faixas etárias e nível de antígeno prostático específico (PSA) (n=607).**Tabela 2.** Teste de qui quadrado de independência das variáveis escore de Gleason da biópsia e nível de PSA total (p<0,05)

Escore de Gleason da biópsia	PSA (ng/mL)				
	0-4	4,1-10	10,1-20	20,1-50	>50
3-4	0	2	1	1	0
5-6	60	192	47	17	2
7	17	102	28	21	21
8-10	7	17	13	37	37

## DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos brasileiros são escassos, especialmente em regiões distantes dos grandes centros. Neste estudo, que envolveu pacientes atendidos em uma unidade de oncologia do Hospital Marcio Cunha, em Ipatinga (MG), as maiores incidências de casos foram provenientes das cidades mais populosas, como Ipatinga. Jain et al.,<sup>(15)</sup> em estudo epidemiológico de CaP na Índia, também encontraram maior número de casos nas cidades mais populosas daquele país. Corroborando este achado, no Brasil, no Estado do Maranhão, Ribeiro et al.<sup>(8)</sup> encontraram maior incidência de CaP nas cidades mais populosas. Os autores atribuíram este fato ao maior número de pessoas residentes nessas áreas e, claramente, à existência de centros de oncologia nestas áreas.

Analisando-se a faixa etária, encontramos prevalência maior entre 61 e 80 anos. O envelhecimento é o fator de risco mais importante para CaP. Em homens com idade superior a 50 anos, a incidência deste tipo de câncer é de 30%, tendo aumento progressivo e significativo de 80% até os 80 anos.<sup>(4,8,16)</sup> Fernandez et al.<sup>(17)</sup> observaram perfil muito semelhante de incidência do CaP. Dini e Koff<sup>(18)</sup> encontraram aumento na incidência de CaP em indivíduos acima de 70 anos.

O diagnóstico do CaP é por meio de exames como toque retal e dosagem sérica do PSA. O toque retal apresenta limitações, e a dosagem sérica de PSA é o marcador tumoral mais frequentemente utilizado.<sup>(19)</sup>

Neste estudo, a maioria dos pacientes (52,2%) apresentou níveis de PSA entre 4,1 e 10ng/mL. Os trabalhos de Ribeiro et al.<sup>(8)</sup> e de Castro et al.<sup>(10)</sup> concordam com estes achados. Estudos mais antigos, como o de Colberg et al.<sup>(20)</sup> e Krumholtz et al.,<sup>(21)</sup> também corroboram nossos resultados.

Evidenciou-se, pelo teste de Pearson, alta associação positiva entre idade e nível de PSA total no diagnóstico. Isto porque, com o aumento da idade, há elevação do nível de PSA. Este achado é corroborado pelos trabalhos de Dini e Koff,<sup>(18)</sup> no sul do país, e por Ribeiro et al.,<sup>(8)</sup> no Nordeste brasileiro.

Ao avaliarmos a distribuição do estadiamento do material obtido por biópsia da próstata, verificamos que a maioria delas apresentava escores de Gleason de 6 e 7. Tal achado foi corroborado por Barayan et al.,<sup>(22)</sup> Ribeiro et al.<sup>(8)</sup> e Martin et al.<sup>(14)</sup>.

A análise de associação entre os escores de Gleason, obtidos da biópsia, e os níveis de PSA total revelou significância (p≤0,05), ou seja, o grau de indiferenciação do CaP pode ser correlacionado com níveis séricos de PSA.<sup>(8)</sup>

**Tabela 3.** Escore de Gleason da biópsia e escore de Gleason da peça cirúrgica (n=203 pacientes)

Gleason da peça*	Tumor bem diferenciado	Tumor intermediário	Tumor de moderado a fracamente diferenciado	Tumor de alto grau
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tumor bem diferenciado	0	0	0	0
Tumor intermediário	0	107 (85,6)	30 (42,8)	1 (14,3)
Tumor de moderado a fracamente diferenciado	0	18 (14,4)	37 (11,4)	2 (28,5)
Tumor de alto grau	0	0 (0,0)	4 (5,7)	4 (57,1)

\*Escore de Gleason: 3 a 4 se tumor bem diferenciado; 5 a 6 se tumor intermediário; 7 se tumor de moderado a fracamente diferenciado; 8 a 10 se tumor de alto grau.

**Tabela 4.** Concordância entre o escore de Gleason da biópsia e o da peça cirúrgica (n=203 pacientes)

Resultado	n (%)
Concordância	148 (72,9)
Subgradação	33 (16,3)
Supergradação	22 (10,8)

A comparação dos escores de Gleason da biópsia com os da peça cirúrgica mostrou alta concordância em 72,9% pacientes. Ribeiro et al.<sup>(8)</sup> e Moreira et al.<sup>(23)</sup> encontraram valores semelhantes. Por outro lado, Thickman et al.<sup>(24)</sup> e Rajinikanth et al.<sup>(25)</sup> não encontraram tal nível de associação.

## CONCLUSÃO

Em nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo epidemiológico de CaP na região do Vale do Aço. Foram encontradas associações entre níveis séricos de PSA e idade dos pacientes e escores da biópsia, além de concordância significativa entre os valores de escore de Gleason da biópsia com o da peça cirúrgica. Os dados e associações descritos podem contribuir com programas para o desenvolvimento de ações de controle do CaP na microrregião do Vale do Aço.

## REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional do Câncer (INCA). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. Brasília: INCA; 2014. [citado 2015 Jun 21]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidadeweb/pages/Modelo06/consultar.xhtml?jsessionid=43855FF8DE176B B1AA6D016D6C36E86A#panelResultado>
- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001;37(8):S4-66.
- Srougi M, Piovesan AC, Ribeiro LA, Colombo JR, Nesrallah A. Doenças da próstata. *Rev Med*. 2008;87(3):166-77.
- Gonçalves IR, Padovani C, Popim RC. Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13(4):1337-42.
- El Barouki MP. Rastreamento do câncer de próstata em homens acima de 50 anos através do exame diagnóstico de PSA. *Rev Eletr Gestão Saúde*. 2012;3(2):704-16.
- Rodrigues R, Sales CA. Aspectos epidemiológicos e diagnósticos do carcinoma prostático. *Rev Saúde Pesq*. 2013;6(1):131-40.
- Dantas EL, Sá FH, Carvalho SM, Arruda AP, Ribeiro EM, Ribeiro EM. Genética do câncer hereditário. *Rev Bras Cancerol*. 2009;55(3):263-9.
- Ribeiro PV, Silva RR, Santos KK, Loureiro FH, Costa PF, Uruçu LM, et al. Análise clínica e epidemiológica de 348 casos de adenocarcinoma prostático atendidos em um centro oncológico de referência no Maranhão, Brasil. *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(4):513-21.
- Garcia Hernandez T, Vicedo Gonzalez A, Pastor Peidro J, Lopez Torrecilla J, Rosello Ferrando J, Brualla Congalez L, et al. Feasibility of the use of PET/CT with <sup>18</sup>F-colina to increase the dose in traprostáticas lesions in radiotherapy of prostate cancer treatment. In: III Joint Congresso Spanish Societies of Medical Physics and Radiation Protection, 2013 Jun 18-21. Caceces.
- Castro HA, Iared W, Shigueoka DC, Mourão JE, Ajzen S. Contribuição da densidade do PSA para prever o câncer da próstata em pacientes com valores de PSA entre 2, 6 e 10, 0 ng/ml. *Radiol Bras*. 2011;44(4):205-9.
- Sociedade Brasileira de Urologia (SBU). Câncer de próstata localizado: tratamento [Internet]. São Paulo: AMB; 2006. [citado 2014 Jun 21]. (Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina). Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/\\_BibliotecaAntiga/cancer-de-prostata-localizado-tratamento.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/cancer-de-prostata-localizado-tratamento.pdf)
- Kryvenko ON, Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(10):1140-52.
- Lima CA, da Silva AM, Kuwano AY, Rangel MR, Macedo-Lima M. Trends in prostate cancer incidence and mortality in a mid-sized Northeastern Brazilian city. *Rev Assoc Méd Bras*. 2013;59(1):15-20.
- Martins AC, Reis RB, Suaid HJ, Maciel LM, Cologna AJ, Falconi RA. Screening for carcinoma of the prostate in volunteers. *Int Braz J Urol*. 2000;26(5):516-22.
- Jain S, Saxena S, Kumar A. Epidemiology of prostate cancer in India. *Meta Gene*. 2014;2:596-605.
- Foster CS, Ke Y. Stem cells in prostatic epithelia. *Rev Int J Pathol*. 1997;78(5):311-29.
- Fernández L, Galan Y, Jiménez R, Gutiérrez A, Guerra M, Perada MC, et al. Estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de cáncer de próstata. *Rev Cubana Salud Pública*. 2005;31(3):174-81.
- Dini LI, Koff WJ. Perfil do câncer de próstata no hospital de clínicas de Porto Alegre. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(1):28-31.
- Gomes R, Rebello LE, Araújo FC, Nascimento EF. A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13(1):235-46.
- Colberg JW, Smith DS, Catalona WJ. Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0 ng./ml. *J Urol*. 1993;149(3):507-9.
- Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, et al. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for

- prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology*. 2002;60(3):469-73; discussion 473-4.
22. Barayan GA, Brimo F, Bégin LR, Hanley JA, Liu Z, Kassouf W, et al. Factors influencing disease progression of prostate cancer under active surveillance: a McGill University Health Center cohort. *BJU Int*. 2014;114(6b):E99-104.
  23. Moreira MV, Souza VC, Lima BG, Oliveira EL, Moura AC, Cruz CM. Comparação do escore de Gleason da biópsia prostática com o da peça cirúrgica em pacientes com câncer de próstata. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2012; 10(5):367-71.
  24. Thickman D, Speers WC, Philpott PJ, Shapiro H. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol*. 1996;156(1):110-3.
  25. Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS. Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology*. 2008;72(1):177-82.

# Hepatite tóxica complicada com lesão renal aguda por hiperbilirrubinemia decorrente do uso excessivo de esteroides anabolizantes

## *Toxic hepatitis complicated with acute kidney injury due to hyperbilirubinemia from abuse of anabolic steroids*

Amanda Machado Kahwage<sup>1</sup>, Juliana Matos Pessoa<sup>1</sup>, João Henrique dos Santos Pereira<sup>1</sup>, Ana Gabriela Moares Tupiassú<sup>1</sup>, Yandra Sherring Eineck<sup>2</sup>, Sávio Diego do Nascimento Cavalcante<sup>2</sup>, Fabricio de Souza Resende<sup>2</sup>

Recebido da Universidade Federal do Pará, Belém, PA.

### RESUMO

O uso de esteroides anabólicos androgênicos é comum entre jovens praticantes de musculação, devido ao seu efeito trófico no tecido muscular. No entanto, seu abuso pode levar a danos teciduais dose-dependentes graves e irreversíveis. Foi relatado o caso de intoxicação hepática por droga anabolizante complicando com lesão renal aguda por hiperbilirrubinemia. Foram realizadas revisão de prontuário do paciente e pesquisa bibliográfica do assunto, após a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Um homem de 28 anos foi admitido neste hospital por icterícia, perda ponderal, febre alta, náuseas e prurido, sintomas estes iniciados 2 meses antes. À anamnese, revelou uso de estanozolol, testosterona e oximetolona em altas doses durante os 4 anos progressos. Seus exames iniciais revelaram lesão hepática grave e azotemia, sendo o paciente diagnosticado com insuficiência renal aguda por lesão tubular pela hiperbilirrubinemia, necessitando de hemodiálise. O abuso de substâncias anabolizantes pode levar a complicações com risco de vida. São necessárias informação e divulgação das consequências do uso não terapêutico destas drogas, de modo a desestimular seu uso indiscriminado e a otimizar a habilidade dos setores de saúde em lidar com estes pacientes.

**Descritores:** Anabolizantes/efeitos adversos; Lesão renal aguda; Hepatite; Hiperbilirrubinemia; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

The use of anabolic androgenic steroids is common among young bodybuilders, because of their trophic effects on muscle

tissue; however, the abuse of these substances may lead to dose-dependent, severe and irreversible tissue damage. A case of liver poisoning from anabolic drug, complicated by acute kidney injury due to hyperbilirubinemia was reported. The patient's medical report review, and bibliographical research on the subject were conducted after the signing of the Free Informed Consent. A 28-year-old man was admitted in this hospital because of jaundice, weight loss, high fever, nausea and itching, which began 2 months earlier. At history taking, he revealed the use of stanozolol, testosterone, and oxymetholone in higher doses than recommended for 4 years. His first laboratorial tests revealed acute liver damage and azotemia, and the patient was diagnosed with acute kidney injury by tubular lesion caused by hyperbilirubinemia, and the need for hemodialysis. The abuse of anabolic substances may lead to life-threatening complications. It is necessary to inform and disclose the consequences of non-therapeutic use of these drugs, in order to discourage its indiscriminate use, and to optimize clinical management of these patients in healthcare centers.

**Keywords:** Anabolic agents/adverse effects; Acute kidney injury; Hepatitis; Hyperbilirubinemia; Humans; Case report

### INTRODUÇÃO

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAA) são substâncias sintéticas derivadas da testosterona, usadas por seu efeito trófico tecidual, culminando no aumento da massa e da força muscular.<sup>(1)</sup> Além das ações miotróficas, seu uso indicado ou supra-fisiológico são explicados pelos efeitos neuroestimulatórios.<sup>(2)</sup> Testosterona, nandrolona, estanozolol, metandienona e metenolol são os andrógenos mais frequentemente administrados de forma abusiva.<sup>(2)</sup>

O estanozolol, em especial, é um derivado da di-hidrotestosterona modificada pela adição de grupamento alquil no carbono, sendo ainda um esteroide não aromatizável.<sup>(3)</sup> O uso de EAA está associado a vários efeitos colaterais sistêmicos e dose-dependentes, como hepatotoxicidade, alterações do perfil lipídico sérico, retenção de líquidos, hipertrofia cardíaca, hipogonadismo hipogonadotrófico, ginecomastia, hirsutismo, irregularidades menstruais e mudanças comportamentais. Além disso, pode ainda induzir lesão renal aguda pela hiperbilirru-

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

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

Data de submissão: 18/01/2016 – Data de aceite: 20/01/2016

Conflito de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

Juliana Matos Pessoa

Avenida Governador Magalhães Barata, 992 – São Braz

CEP: 66060-281 – Belém, PA, Brasil

Tel.: (91) 32656500/(91) 988357606 – E-mail: julianamatospessoa@gmail.com



binemia em quadros de colestase grave. Desta maneira, o uso ilícito de doses abusivas de EAA pode levar a danos teciduais graves e irreversíveis.

O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de paciente jovem que apresentou intoxicação hepática por droga anabolizante complicando com lesão renal aguda por hiperbilirrubinemia.

## MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Hospital Ophir Loyola do Centro Hospitalar Jean Bitar, em Belém (PA), sendo realizada a revisão de prontuário do paciente para relato de caso. Em seguida, iniciou-se pesquisa bibliográfica da literatura nacional e internacional, abrangendo artigos publicados nos últimos 10 anos. Seguindo as normas do Comitê de Ética em Pesquisa, foi realizada assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para posterior realização do relato de caso.

## RELATO DE CASO

JMS, 28 anos, sexo masculino, pardo, casado, universitário, protestante, natural e residente em Belém, foi admitido no hospital para investigação de colecistite aguda. O enfermo referia que, 2 meses antes da internação, iniciara quadro de icterícia franca, acolia fecal, colúria e perda ponderal de aproximadamente 6kg. Após 3 semanas com estes achados, desenvolveu episódios de febre, prurido intenso, náuseas e astenia.

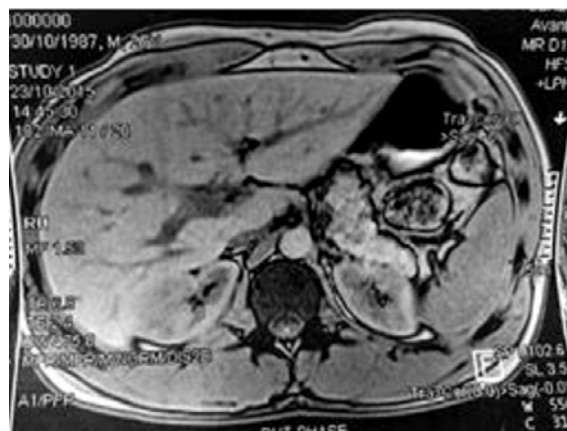
O paciente negava comorbidades prévias, tatuagens, transfusões sanguíneas, etilismo, tabagismo ou contato com drogas ilícitas; no entanto, revelara ser usuário de estanozolol 2,5mL intramuscular por semana durante 3 semanas há 3 meses. Familiares referiram que o paciente não tinha apresentado episódios prévios semelhantes e não tinha relato de outros casos na família.

Ao exame físico, os sinais vitais foram os seguintes: sem alterações, regular estado geral, consciente e orientado em tempo e espaço, icterícia 3+/+4, hidratado, eupnéico, linfonodos palpáveis em cadeia cervical anterior pequenos, móveis, fibroelásticos e indolores. Ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações. Abdômen plano, normotenso, flácido com ruídos hidroaéreos diminuídos, doloroso à palpação em hipocôndrio direito, hepatomegalia a 6cm do rebordo costal direito, traube livre, sem circulação colateral. Extremidades sem edemas, panturrilhas livres, pulsos presentes e simétricos. Ausência de telangiectasias, ginecomastia e eritema palmar.

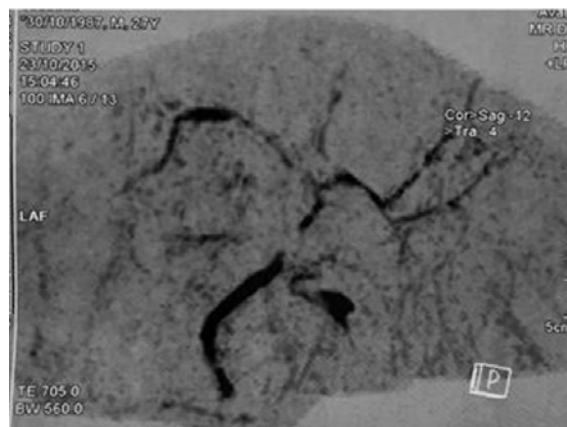
Ultrassonografia de abdômen, realizada em 28 de setembro de 2015, mostrava fígado de contornos normais e volume normal, textura homogênea. Vesícula biliar (VB) de baixa repleção, impossibilitando avaliação adequada.

Tomografia computadorizada de abdômen total, feita em 1º de outubro de 2015, mostrava fígado com imagem nodular no segmento VII hipodensa e bem delimitado, medindo 1,9cm, que podia corresponder a cisto na avaliação sem administração de meio de contraste; VB em topografia habitual com capacidade conservada; e ausência de dilatação de vias biliares (Figura 1).

Ressonância magnética de abdômen, com data de 23 de outubro de 2015, expunha hepatomegalia discreta, com lesão hepática focal no segmento VII medindo 20mmx25mm, hiperintensa em T2, sugestiva de hemangioma hepático. Ausência de dilatação de vias biliares intra-hepáticas (VBIH). Havia ainda hepatocolédoco anatômico e ducto pancreático normal (Figura 2).



**Figura 1.** Tomografia de abdômen total demonstrando vesícula biliar em topografia habitual com capacidade conservada, ausência de dilatação de vias biliares.



**Figura 2.** Colangiorressonância demonstrando ducto cístico de aspecto normal e hepatocolédoco anatômico.

Colangiorressonância, providenciada em 23 de outubro de 2015, indicou VB contraída. O ducto cístico tinha aspecto normal. Havia também hepatocolédoco anatômico, sem lesão intraluminal coledociana e ausência de dilatação de VBIH; a transição colédoco jejunal não evidenciava alterações, e ducto pancreático principal também não demonstrava alterações.

Realizou sorologias para hepatites virais A, B e C, HIV e sífilis, sendo todas negativas. Marcadores tumorais antígeno carcinoembrionário (CEA), CA-19.9 e alfafetoproteína sem alterações.

Confirmou-se diagnóstico de insuficiência renal aguda (IRA) por lesão tubular devido à hiperbilirrubinemia (Tabela 1).

**Tabela 1.** Exames laboratoriais realizados pelo paciente durante o período de internação

Exame	Data						
	12 de novembro	14 de novembro	17 de novembro	19 de novembro	21 de novembro	23 de novembro	26 de novembro
Hemoglobina	9,4	8,9	7,9	9,3	8,2	6,7	8,7
Hematócrito	25,4%	23,9%	21,1%	25,8	22,9	18,9	24,5
VCM/HCM	71/26	71/26	70/26	74/26	76/27	75/26	38/27
RDW	22	22		21	21	20	19
Leucócitos	6310	8550	7960	8810	7000	8540	7630
Neutrófilos	73%	79%	71	77	65	72	59
Bastões	0%	2%	5	0	4	5	4
Plaquetas	312000	323000	328000	349000	358000	44000	513000
VHS/PCR	50/8,6			55/24			
Reticulócitos	0,38%						
Ureia/Creatinina	136/7,9	145/10,3	133/11,6	79/6,0	56/4,1	91/4,4	89/3,6
Sódio/potássio	132/5,0	134/5,4	133/5,3	137/4,1	128/4,3	138/4,6	138/4,7
TGO/TGP	39/55		29/32	30/32			
Fosfatase alcalina/ gama-GT	219/42			247/46			
Bilirrubina direta/indireta	38/11		29/12	27/11	27/6,8	27,4/4,3	24/8,15
Amilase/lipase	51/26						
Ph*		7,252			7,348		
HCO <sub>3</sub>		16,1			23,4		

Fonte: prontuário do paciente.

VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; RDW: variação de tamanho celular; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C-reativa; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; Ph: potencial hidrogeniônico; HCO<sub>3</sub>: bicarbonato.

Foram orientadas manutenção da hidratação vigorosa e hemodiálise três vezes na semana, durante 2 semanas, seguida de pausa dialítica. O paciente evoluiu com melhora clínica, redução das escórias nitrogenadas, transaminases e níveis de bilirrubinas. Foi avaliado pelo serviço de hepatologia, que confirmou o diagnóstico de colestase intra-hepática de causa medicamentosa, iniciando ácido ursodesoxicólico 150mg três vezes ao dia. Foi orientado a complementar a investigação diagnóstica com autoanticorpos (anti-LKM1, antimitocôndria, antimúsculoso e FAN) e programar realização de biópsia hepática eletiva.

O paciente recebeu alta hospitalar assintomático, sendo encaminhado para acompanhamento dos serviços de nefrologia, hepatologia e clínica médica. Foi mantido o uso de ácido ursodesoxicólico e foi orientado a não ingestão de álcool ou outras substâncias.

## DISCUSSÃO

Geralmente, doses suprafarmacológicas de EAA geram aumento da massa, força, velocidade de contração e recuperação musculares após o exercício físico intenso, por mecanismo direto. Ainda, por via indireta (pela estimulação da eritropoietina), causam aumento da síntese de 2,3-difosfoglicerato, favorecendo a transferência tecidual de oxigênio.<sup>(4,5)</sup>

Os andrógenos atuam por meio do receptor intracelular de androgênio, presente no trato reprodutor e em tecidos ósseo,

muscular esquelético, cerebral, hepático, renal e adiposo. A ligação com hormônios determina a dimerização destes receptores, com translocação nuclear e associação aos elementos de resposta de andrógenos (ERA) presentes na região promotora de genes alvo.<sup>(3)</sup>

Esta via é a base para explicar os efeitos de hormônios esteroides de médio e longo prazo, como regulação da secreção de hormônios hipofisários, ou diferenciação sexual dos circuitos cerebrais.<sup>(6)</sup> No entanto, os efeitos de curto prazo bem conhecidos destas substâncias conduziram à hipótese da existência de outros receptores, denominados receptores de esteroides não clássicos, localizados no interior da membrana plasmática.<sup>(7)</sup>

O mecanismo de ação dos androgênios no tecido muscular esquelético está bem documentado, baseando-se na suprarregulação de marcadores de diferenciação como MyoD e miosina de cadeia pesada II. No entanto, esses hormônios podem ser convertidos em estrogênios por meio da enzima aromatase.<sup>(3)</sup> No ser humano, este processo é expresso em variados sítios, incluindo o cérebro, fibroblastos da pele, osso, tecido adiposo, placenta e gônadas – tendo esta última especial importância no sexo masculino.<sup>(3)</sup>

Acredita-se que os efeitos colaterais do uso de EAA podem ser uma consequência de seu uso em longo prazo; mas efeitos adversos agudos também são descritos e consistem principalmente de cefaleias, retenção hídrica, irritação gastrointestinal, diarreia, dor abdominal, icterícia, alterações menstruais e hipertensão.<sup>(7)</sup>

Em particular, hipogonadismo hipogonadotrófico, com conseqüente atrofia testicular em homens e desenvolvimento de mecanismos de inibição da produção de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) em mulheres, tem sido descrito em populações sob uso abusivo de EAA.<sup>(8)</sup> Outras complicações incluem lesão hepática aguda, hepatite, resistência insulínica secundária à intolerância à glicose e alterações da função da tireoide.<sup>(8)</sup>

O estanozolol sofre o fenômeno de primeira passagem pelo fígado, o que funciona como fator de toxicidade significativa, podendo causar alterações estruturais, colestase intra-hepática, indução de adenoma hepatocelular com potencial de transformação maligna, elevação dos níveis de transaminases e alteração do perfil lipídico.<sup>(9)</sup>

Tais substâncias alteram a excreção canalicular de bilirrubina conjugada e a captação sinusoidal de bile, resultando em níveis elevados do pigmento.<sup>(10)</sup> No geral, a recuperação da colestase induzida por esteroides anabolizantes é imediata após a interrupção da droga, embora possa demorar vários meses. Estudo descobriu que os níveis das enzimas hepáticas, mesmo tão elevados como 170/L (AST) e 535U/L (ALT), voltaram ao normal dentro de 1 semana após a interrupção do estanozolol.<sup>(9)</sup>

A hepatotoxicidade relacionada ao uso crônico e abusivo de EAA já está se tornando ocorrência relativamente frequente nos centros médicos mundiais, o que levou à descrição de um “fenótipo comum” aos pacientes com este diagnóstico. Estes pacientes são jovens e relativamente saudáveis, com desenvolvimento rápido de fadiga, icterícia e prurido;<sup>(11)</sup> laboratorialmente, nota-se que os hormônios sintéticos causam valores de hiperbilirrubinemia e de creatinina sérica significativamente maiores que outras drogas, com normalização dos exames pouco tempo após a suspensão das drogas. Nota-se que tais características são condizentes com o caso relatado.<sup>(12)</sup>

Apesar de a icterícia ser comum em usuários crônicos de anabolizantes, e de que o risco de efeitos hepáticos adversos aumentar quanto maior for a exposição aos esteroides, as doenças hepáticas de longo prazo induzidas por EAA são raras. Tal dado é justificado pelo fato de que os efeitos adversos das drogas sobre o órgão são geralmente reversíveis após sua suspensão. No caso relatado, por exemplo, houve redução gradativa da sintomatologia, e dos níveis de bilirrubinas e de transaminases, com o fim do uso das substâncias.<sup>(2,3)</sup> Alguns estudos relatam que, para casos mais resistentes à retirada das drogas, o uso de plasmáfereze pode contribuir para a remissão da icterícia colestática.<sup>(12)</sup>

As anormalidades renais encontradas no abuso de EAA podem variar desde hematúria benigna até lesão renal aguda. Tais efeitos podem ser mediados tanto por mecanismos indiretos (como o acúmulo de substâncias nocivas nos túbulos renais, como pigmentos biliares) como diretos: apesar de estudos ainda não comprovarem a localização exata dos receptores de androgênio nos néfrons, sabe-se que eles estão presentes em células do mesângio, dos glomérulos, dos túbulos proximais e ductos coletores corticais, e que a atividade renal é alterada quando tais estruturas são constantemente estimuladas. Dentre as modificações documentadas, o estímulo deste hormônio pode estimular estresse oxidativo, indução de citocinas pró-inflamatórias e apoptose mediada por fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) nas

células renais, o que pode desempenhar importante papel no desenvolvimento das injúrias renais agudas.<sup>(13)</sup>

A doença colestática grave pode causar nefrose colêmica, condição geralmente associada à IRA juntamente de variadas formas de hepatopatias, embora existam poucos relatos na literatura que revisem essa entidade e casos relacionados.<sup>(3,10)</sup> Os relatos existentes frequentemente correlacionam sua ocorrência à hiperbilirrubinemia secundária ao uso recreativo ilícito de esteroides anabólicos, embora também existam casos relacionados à insuficiência hepática em estágio terminal, que pode ser caracterizado como síndrome hepatorenal.<sup>(14)</sup>

A nefrose colêmica, ou nefropatia por ácido biliar, é consequência da icterícia colestática grave, na qual níveis elevados de bilirrubina lesam células dos túbulos renais e desencadeiam um quadro injúria renal aguda, com elevação dos níveis séricos de creatinina e perda da função renal.<sup>(10)</sup> Tais danos são secundários à vasoconstrição renal (secundária à vasodilatação periférica com relativa hipovolemia tubular), à obstrução dos túbulos pelo acúmulo de pigmentos biliares e à própria nefrotoxicidade direta da substância.<sup>(15)</sup> A capacidade de ligação biliar à albumina é estimada na faixa de 20mg/mL; caso este patamar seja excedido, ele pode se acumular nas células tubulares renais. Desta maneira, nos pacientes com icterícia colestática, a função renal começa a diminuir quando a bilirrubina sérica alcança concentração superior a 20mg/dL.<sup>(5)</sup>

Para o diagnóstico decisivo, muitas vezes é necessário recorrer à biópsia renal em pacientes com injúria renal aguda e hiperbilirrubinemia colestática; à microscopia óptica, os achados mais decisivos são cálculos biliares no lúmen tubular distal, inclusões filamentosas de bile dentro das células tubulares e sinais de injúria renal aguda.<sup>(16)</sup>

No caso relatado, o paciente desenvolveu colestase severa e lesão renal aguda grave após uso de estanozolol. O tratamento consistiu principalmente em hidratação vigorosa, hemodiálise e suspensão das vitaminas e substâncias anabólicas utilizadas. O enfermo evoluiu com recuperação da função renal, e o resultado da biópsia renal pode ser decisivo para evidenciar as causas da lesão renal aguda, colestase e conseqüente hiperbilirrubinemia induzida pela droga.<sup>(2,10)</sup>

## CONCLUSÃO

Este relato descreveu o caso de um indivíduo jovem, praticante de musculação, cujo uso indiscriminado de ciclos de Estanozolol<sup>®</sup> resultou em síndrome colestática associada à insuficiência renal. O abuso desta substância, relativamente comum entre estes atletas, pode levar a complicações graves.

São necessárias informação, educação e divulgação das implicações do uso indiscriminado e não terapêutico destas drogas, de modo a melhorar a habilidade de lidar com os problemas técnicos e de saúde associados ao uso destas substâncias por atletas e não atletas.

## REFERÊNCIAS

1. Pomara C, Neri M, Bello S, Fiore C, Riezzo I, Turillazzi E. Neurotoxicity by synthetic androgen steroids: oxidative stress,

- apoptosis, and neuropathology: a review. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(1):132-45.
2. Daniels JM, Van Westerloo DJ, de Hon OM, Frissen PH. [Rhabdomyolysis in a bodybuilder using steroids. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150(19):1077-80. Dutch
  3. Chimento A, Sirianni R, Zolea F, De Luca A, Lanzino M, Catalano S, et al. Nandrolone and stanozolol induce leydig cell tumor proliferation through an estrogen-dependent mechanism involving IGF-I system. *J Cell Physiol*. 2011;1(1):2079-88.
  4. Uri Farkash MD; Nogah Shabshin MD; Moshe Pritsch (Perry) MD. Rhabdomyolysis of the Deltoid Muscle in a Bodybuilder Using Anabolic-Androgenic Steroids: A Case Report. *Journal of Athletic Training*. 2009;44(1):98-100.
  5. Montisci M, El Mazloun R, Cecchetto G, Terranova C, Ferrara SD, Thiene G, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and cardiac death in athletes: morphological and toxicological findings in four fatal cases. *Forensic Sci Int*. 2012;1(217):e13-8.
  6. Henderson LP. Steroid modulation of GABAA receptor-mediated transmission in the hypothalamus: effects on reproductive function. *Neuropharmacology*. 2007;52(7):1439-53.
  7. Oberlander JG, Porter DM, Penatti CA, Henderson LP. Anabolic androgenic steroid abuse: multiple mechanisms of regulation of GABAergic synapses in neuroendocrine control regions of the rodent forebrain. *J. Neuroendocrinol*. 2012;24(1):202-14.
  8. Hassan NA, Salem MF, Sayed MA. Doping and effects of anabolic androgenic steroids on the heart: histological, ultrastructural, and echocardiographic assessment in strength athletes. *Hum Exp Toxicol*. 2009;28(1):273-83.
  9. Solbach P, Potthoff, A, Raatschen, HJ, Soudah B, Lehmann U, Schneider A, et al. Testosterone-receptor positive hepatocellular carcinoma in a 29-year old bodybuilder with a history of anabolic androgenic steroid abuse: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15(60):1-7.
  10. Van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int*. 2013;84(1): 192-7. Comment in: *Kidney Int*. 2014;85(2):408; *Kidney Int*. 2014;85(2):479; *Kidney Int*. 2013;84(3):624-5.
  11. Chahla E, Hammami MB, Befeler AS. hepatotoxicity associated with anabolic androgenic steroids present in over-the counter supplements: a case series. *Int J Appl Sci Technol*. 2014;4(3):179-82.
  12. Flores A, Nustas R, Hoang-Lan N, Rahimi RS. Severe Cholestasis and bile acid nephropathy from anabolic steroids successfully treated with plasmapheresis. *ACG Case Rep J*. 2016;3(2):133-5.
  13. Riezzo I, Turillazzi E, Bello S, Cantatore S, Cerretani D, Di Paolo M, et al. Chronic nandrolone administration promotes oxidative stress, induction of pro-inflammatory cytokine and TNF- $\alpha$  mediated apoptosis in the kidneys of CD1 treated mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;280(1):97-106.
  14. Almkhatar SE, Abbas AA, Muhealdeem DN, Hughson MD. Acute kidney injury associated with androgenic steroids and nutritional supplements in bodybuilders. *Clin Kidney J*. 2015;8(4):415-9.
  15. Alkhunaizi AM, ElTigani MA, Rabah RS, Nasr SH Acute bile nephropathy secondary to anabolic steroids. *Clin Nephrol*. 2016; 85(2):121-6.
  16. Luciano RL, Castano E, Moeckel G, Perazella MA. Bile acid nephropathy in a bodybuilder abusing an anabolic androgenic steroid. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):473-6.

# Doença de Creutzfeldt-Jakob: forma esporádica: relato de caso em paciente de 81 anos

## *Creutzfeldt-Jacob disease-sporadic form: case report of 81-year-old patient*

Guilherme Loures de Araújo Penna<sup>1</sup>, Ricardo Castro de Oliveira Filho<sup>1</sup>, Marcelo Augusto<sup>1</sup>, Marcelo Kaliszchtein<sup>1</sup>, Gustavo Nobre<sup>1</sup>

Recebido da Casa de Saúde São José, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

### RESUMO

As doenças priônicas são neurodegenerativas e possuem longo período de incubação, progredindo inexoravelmente, assim que os sintomas clínicos aparecem. A doença de Creutzfeldt-Jakob é a mais frequente das doenças priônicas, embora ainda seja rara. O quadro clínico dela é caracterizado por uma demência rapidamente progressiva, sintomas cerebelares e extrapiramidais, e a ressonância magnética, o eletroencefalograma e a análise do líquido cefalorraquidiano possuem achados típicos. Relatamos o caso de um paciente de 81 anos que se apresentou com declínio cognitivo rapidamente progressivo seguido, posteriormente, de mutismo acinético. Proteína 14-3-3 foi detectada no líquido cefalorraquidiano. A ressonância magnética revelou hipersinal do núcleo caudado e putâmen em imagem em difusão, T2 e FLAIR.

**Descritores:** Síndrome de Creutzfeldt-Jakob; Doenças priônicas; Demência; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

Prion diseases are neurodegenerative, and have long incubation periods, progressing inexorably once clinical symptoms appear. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most frequent of the human prion diseases, although being still rare. The clinical picture of this disease is characterized by a rapidly progressing dementia, cerebellar and extrapyramidal symptoms, and rather specific magnetic resonance (MR), electroencephalography and cerebrospinal fluid (CSF) findings. We report the case of an 81-year-old patient who presented with rapidly progressive

cognitive decline followed by akinetic mutism. Protein 14-3-3 in cerebrospinal fluid was detected. Magnetic resonance imaging findings revealed hyperintensity of the caudate and putamen in diffusion-weighted imaging, T2 Weighted sequences and FLAIR images. Patients who have progressive dementia should be evaluated by means of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid analysis for Creutzfeldt-Jakob.

**Keywords:** Creutzfeldt-Jakob Syndrome; Prion diseases; Dementia; Humans; Case reports

### INTRODUÇÃO

As doenças priônicas são condições neurodegenerativas transmissíveis, progressivas e invariavelmente fatais, associadas com a formação e a agregação de proteínas priônicas, sintetizadas a partir do gene *PRNP*, com uma conformação espacial anômala (PrP<sup>Sc</sup>). Tanto a proteína priônica celular normal (PrP<sup>c</sup>) como a PrP<sup>Sc</sup> possuem a mesma estrutura primária, mas suas estruturas secundárias diferem, com um predomínio de cadeias beta na forma PrP<sup>Sc</sup>.<sup>(1)</sup> Esta diferença torna a isoforma PrP<sup>Sc</sup> mais resistente à proteólise e a degradação por meios convencionais de descontaminação química, física ou desinfecção.<sup>(2)</sup> Ela ainda é capaz de converter outros peptídeos já sintetizados da forma PrP<sup>c</sup> para PrP<sup>Sc</sup>.<sup>(3)</sup>

A doença priônica mais comum é a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), que pode ser dividida em: esporádica (DCJs), genética (DCJg) e adquirida. Dentre os casos, 85 a 90% são esporádicos, acometendo em torno de uma pessoa por milhão ao ano. A forma genética responde por aproximadamente 10% dos casos e as formas adquiridas, iatrogênica (DCJi) e variante (DCJv), são observadas em 2 a 5% dos casos.<sup>(4)</sup>

Dados do Ministério da Saúde, referentes a junho de 2014, reforçam a raridade desta doença. Entre os anos de 2005 e 2014, dos 421 casos reportados em todo o país, apenas 92 puderam ser classificados como definidos ou prováveis, e a análise do liquor foi realizada em apenas 47% dos pacientes.<sup>(5)</sup>

A DCJs se manifesta geralmente entre 57 e 62 anos, mas existem relatos de caso em paciente com mais de 80 anos.<sup>(6,7)</sup>

Clinicamente, as duas manifestações principais da doença são alteração mental e mioclônias. A alteração mental pode se manifestar como demência, alteração comportamental ou défices corticais. Inicialmente, sintomas como depressão, apatia e dificuldade de concentração são comuns. Com a progressão da doença, a demência se torna a manifestação predominante. A mioclonia

1. Casa de Saúde São José, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Data de submissão: 12/05/2016 – Data de aceite: 13/05/2016  
Conflitos de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

Guilherme Loures de Araújo Penna  
Casa de Saúde São José  
Rua Macedo Sobrinho, 21 – Humaitá  
CEP: 22271-080 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
Tel.: (21) 2587-6631 – E-mail: glourespenna@gmail.com

está presente em 90% dos casos, mas pode estar ausente na fase inicial. DCJs sempre deve fazer parte do diagnóstico diferencial de pacientes com demência rapidamente progressiva e mioclônias.<sup>(8,9)</sup>

Sintomas piramidais como espasticidade, hiperreflexia e sinal de Babinski, assim como sinais extrapiramidais e alterações cerebelares, costumam ser encontrados. A maioria dos pacientes progride para um estado de mutismo acinético, e o óbito ocorre em até ano após início dos sintomas – em média 6 meses.<sup>(8)</sup>

Atualmente, entende-se que a sintomatologia da doença pode variar de acordo com subtipos da PrP<sup>Sc</sup>, que, por sua vez, são determinados pelo padrão encontrado no Western blot.<sup>(1)</sup>

O método diagnóstico definitivo pra DCJs é a biópsia com análise imuno-histoquímica do tecido cerebral, sendo os principais achados neuropatológicos a degeneração espongiiforme, a perda neuronal e a gliose astrocítica.<sup>(4)</sup> O diagnóstico é definitivo com a degeneração espongiiforme ou a reatividade para a PrP<sup>Sc</sup>.<sup>(1)</sup>

Alterações eletroencefalográficas podem sugerir, mas não confirmar o diagnóstico de DCJs, principalmente quando são vistos complexos de ondas pontiagudas, bi ou trifásicas, periódicas e sincrônicas.<sup>(4)</sup>

A ressonância magnética (RM) apresenta achados muito sugestivos, sendo importante ferramenta diagnóstica. O achado de imagem principal é o hipersinal, presente na difusão e no FLAIR, no córtex cerebral, núcleo caudado e putâmen. Os achados possuem característica dinâmica, podendo ser inicialmente restritos e se espalharem para outras áreas, com a progressão da doença. Com menos frequência, o tálamo pode estar comprometido. O envolvimento dos núcleos da base tem implicação prognóstica, estando associado com progressão mais rápida da doença.<sup>(10)</sup>

Classicamente, a presença da proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano é considerada um biomarcador da DCJ, com boa sensibilidade, apesar da baixa especificidade. A combinação de mais de um marcador para o diagnóstico, como a associação da proteína tau total (t-tau) á dosagem da 14-3-3, pode ser uma boa estratégia.<sup>(4)</sup>

A doença tem um curso sempre fatal, e alguns fatores são associados, na forma esporádica, com evolução mais rápida e menor sobrevida: sexo feminino, maior idade, determinados polimorfismos no códon 129 do gene *PRNP*, presença da proteína 14-3-3 no líquor e determinados subtipos da PrP<sup>Sc</sup>.<sup>(8)</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, de 81 anos, iniciou, em julho de 2015, um quadro demencial rapidamente progressivo ao longo dos 3 meses seguintes, sendo indicada internação hospitalar para medicação intravenosa e investigação diagnóstica, devido à intensa agitação psicomotora e à deterioração cognitiva. A história patológica pregressa revelava doença arterial coronariana.

Na admissão, o paciente apresentava, ao exame físico, sinais vitais dentro da normalidade, exames dos aparelhos respiratório, cardiovascular e de abdômen sem alterações dignas de nota. O exame neurológico era inespecífico, e o paciente possuía pouca interação com o meio externo; apesar de intensa agitação psi-

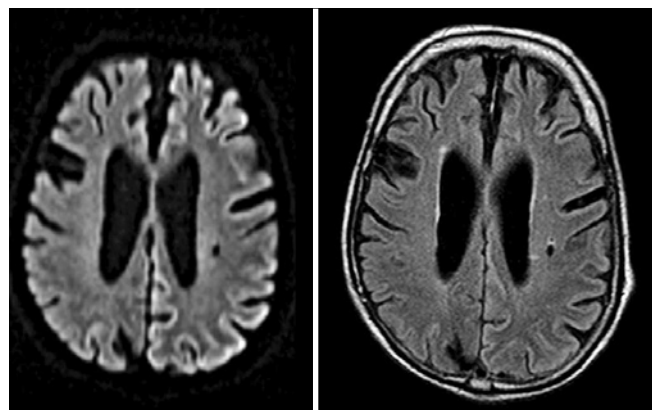
comotora, mantinha discurso desconexo, pupilas isocóricas e fotorreagentes e sem défices focais, ou mioclônias.

Exames laboratoriais iniciais não apresentavam anormalidades e, durante a internação, mantiveram-se inocentes, exceto por uma discreta elevação nos níveis de proteína C-reativa (PCR). Não havia leucitose, alterações eletrolíticas ou outros distúrbios metabólicos. As hipóteses iniciais incluíam a DCJ e encefalite autoimune.

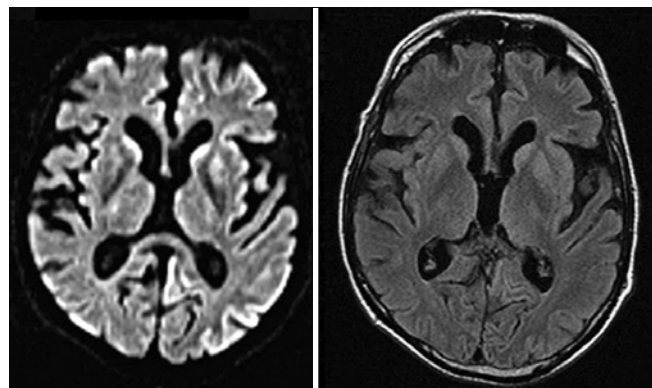
Foram solicitados, para investigação diagnóstica, RM, eletroencefalograma e punção líquórica.

A RM revelou inicialmente focos de hipersinal em difusão nos hemisférios cerebrais, mais evidentes nos lobos frontais, parietais e occipitais, assim como na cabeça dos núcleos caudados e putâmen, sugestivos de doença de Creutzfeldt-Jacob, além de alterações compatíveis com gliose (Figuras 1 e 2). Não havia alterações sugestivas de hidrocefalia, hemorragias intracranianas ou tumores.

A punção líquórica revelou positividade para a proteína 14-3-3, corroborando o diagnóstico sugerido pela RM. A citologia demonstrou 1 leucócito/mm<sup>3</sup> e 3 hemácias/mm<sup>3</sup>, e protei-



**Figura 1.** Ressonância magnética de 30 de setembro. Imagens em difusão e FLAIR, respectivamente, demonstrando hipersinal em córtex frontal, parietal e occipital, consistindo em um achado típico da doença de Creutzfeldt-Jacob.



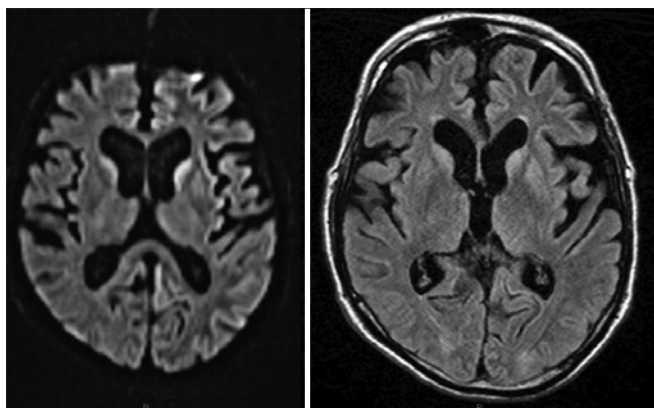
**Figura 2.** Ressonância magnética de 30 de setembro. Imagens em difusão e FLAIR, respectivamente, demonstrando, além do hipersinal em córtex, o hipersinal em núcleo caudado e putâmen.

norraquia de 44mg/dL. Os exames microbiológicos e sorologias para sífilis, toxoplasmose e citomegalovírus foram negativos. PCR para herpesvírus também foi negativo. No eletroencefalograma, foram visualizadas ondas polimorfas teta e delta difusas e grupos de ondas trifásicas periódicas.

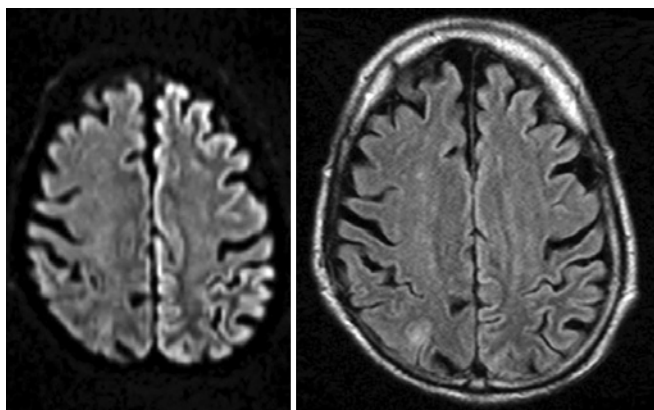
Foram solicitadas ainda tomografias computadorizadas de tórax e de abdômen, que não revelaram alterações. Um ecocardiograma realizado revelou disfunção sistólica leve a moderada e alterações compatíveis com a doença isquêmica conhecida.

O paciente se apresentava progressivamente menos interativo e evoluiu ao longo das 2 semanas seguintes com mioclônias e rigidez progressiva.

Após 10 dias de internação, foi submetido a uma nova RM cerebral, que novamente demonstrou o hipersinal nas regiões corticais dos hemisférios, principalmente em lobos frontais, parietais e occipitais, além dos focos em núcleos caudado e putâmen (Figura 3). Surgiram ainda novas áreas de hipersinal córtico-subcorticais parieto-occipitais (Figura 4).



**Figura 3.** Ressonância magnética do dia 10 de outubro. Imagens em difusão e FLAIR, respectivamente, mostrando a permanência dos focos de hipersinal em córtex e tornando-se ainda mais visíveis no núcleo caudado e putâmen.



**Figura 4.** Ressonância magnética do dia 10 de outubro. Imagens em difusão e FLAIR, respectivamente, mostrando, além do hipersinal cortical frontal, parietal e occipital predominante à esquerda, o surgimento de focos de hipersinal subcorticais parieto-occipitais.

Por fim, o paciente evoluiu com irresponsividade aos estímulos externos, caracterizando um quadro de mutismo acinético, e faleceu 2 semanas após a internação.

## DISCUSSÃO

Descrevemos o caso de um paciente com história de demência rapidamente progressiva pouco compatível nas demências comuns, como a demência vascular e doença de Alzheimer, tipicamente insidiosas.

Pode-se afirmar que o caso apresentado constitui um caso provável de DCJs de acordo com os critérios clínicos propostos pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC):<sup>(11)</sup> demência progressiva; pelo menos dois de quatro dos seguintes: mioclônias, distúrbios visuais ou cerebelares, disfunção piramidal ou extrapiramidal, mutismo acinético; e eletroencefalograma atípico em doença de qualquer duração, e/ou proteína 14-3-3 positiva no liquor em doença com menos de 2 anos e/ou RM com hipersinal em caudado e/ou putâmen em difusão ou FLAIR; e a rotina diagnóstica não deve sugerir outro diagnóstico.

Interessante notar ainda que a elevação de proteína C-reativa já foi descrita, em conjunto com a elevação de outras proteínas de fase aguda na DCJs, mostrando que há algum grau de inflamação sistêmica em pelo menos alguns dos subtipos da doença.<sup>(12)</sup>

Portanto, trata-se de um caso de DCJs provável, diagnóstico este que deve ser lembrado em quadros de demência rapidamente progressiva, principalmente em indivíduos em torno dos 60 anos e que se apresentem com mioclônias. O exame da proteína 14-3-3, a RM e o eletroencefalograma são as principais opções diagnósticas para estes casos. Destaca-se ainda que não há tratamento eficaz para a doença, sendo que ensaios clínicos já foram realizados, sem sucesso, com flupirtina, polisulfato de pentosan, quinacrina e doxiciclina.<sup>(13)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Virology*. 2011;8:559.
2. Linden R, Martins VR, Prado MA, Cammarota M, Izquierdo I, Brentani RR. Physiology of the prion protein. *Physiol Rev*. 2008;88(2):673-728.
3. Collinge J, Clarke AR. A general model of prion strains and their pathogenicity. *Science*. 2007;318(5852):930-6.
4. Lee J, Hyeon JW, Kim SY, Hwang KJ, Ju YR, Ryou C. Review: Laboratory diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Med Virol*. 2015;87(1):175-86.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de CreutzfeldtJakob - DCJ e a nova variante - vDCJ. [Internet] Brasília. MS; 2014 [citado 2015 Fev 4]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/23/Apresenta---o---DCJ---SITE-OK.pdf>
6. Diack AB, Head MW, McCutcheon S, Boyle A, Knight R, Ironside JW, et al. Variant CJD. 18 years of research and surveillance. *Prion*. 2014;8(4):286-95.
7. Johnson RT, Gonzalez RG, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 27-2005. An 80-year-old man with fatigue, unsteady gait, and confusion. *N Engl J Med*. 2005;353(10):1042-50.

8. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, et al. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain*. 2004;127(Pt 10):2348-59.
9. Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, Cook L, Pravdin M, Davis J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2006;66(2):286-7.
10. Letourneau-Guillon L, Wada R, Kucharczyk W. Imaging of prion diseases. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35(5):998-1012.
11. CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), 2010 . [Internet]. Atlanta: CDC, 2010 (Citado em 2016 Feb 25, 2018). Disponível em: [http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/diagnostic\\_criteria.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/diagnostic_criteria.html)
12. Fratini F, Principe S, Puopolo M, Ladogana A, Pileggi A, Piscopo P, et al. Increased levels of acute-phase inflammatory proteins in plasma of patients with sporadic CJD. *Neurology*. 2012;79(10):1012-8.
13. Kim MO, Geschwind MD. Clinical update of Jakob-Creutzfeldt disease. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):302-10.



# Linfoma Hodgkin clássico de apresentação incomum. Relato de caso

## *An unusual presentation of a classic Hodgkin lymphoma. Case report*

Thales Henrique Costa e Gonçalves<sup>1</sup>, Igor Tadeu Garcia Ferreira<sup>1</sup>, Marcia de Carvalho Scolfaro<sup>1</sup>

Recebido do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, Campinas, SP, Brasil.

### RESUMO

O linfoma é uma neoplasia originária do sistema linfático, a partir de células linfocitárias. A sintomatologia mais comum é febre, tosse, sudorese noturna, perda de peso, fraqueza e linfadenopatia indolor. A etiologia ainda permanece desconhecida, tendo sido relacionada ao vírus Epstein-Barr. O diagnóstico se baseia na visualização das células de Reed-Sternberg. O esquema adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD) ainda é o tratamento preconizado, associado ou não à radioterapia. Relatamos um caso de linfoma de Hodgkin de apresentação atípica, cujo diagnóstico só foi possível por esplenectomia.

**Descritores:** Doença de Hodgkin/quimioterapia; Vimblastina/administração & dosagem; Dacarbazina/administração & dosagem; Ciclofosfamida/administração & dosagem; Protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica; Células de Reed-Sternberg; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

The lymphoma is a cancer of the lymphatic system originating from lymphocyte cells. The most common symptoms are fever, cough, night sweats, weight loss, weakness, and painless lymphadenopathy. The etiology remains unknown, having been related to the Epstein Barr virus. The diagnosis is based on visualization of Reed Sternberg cells. The adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) regimen is still the preferred treatment, with or without radiation therapy. We report a case of Hodgkin's lymphoma of atypical presentation, the diagnosis of which was only possible through splenectomy.

**Keywords:** Hodgkin disease/drug therapy; Vinblastine/administration & dosage; Dacarbazine/administration & dosage; Cyclophosphamide/administration & dosage; Antineoplastic combined chemotherapy protocols/administration & dosage; Reed-Sternberg cells; Humans; Case reports

### INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin é uma neoplasia que se origina no sistema linfático a partir de células linfocitárias, especialmente as da linhagem B. Ao microscópio óptico, podem ser evidenciadas as células de Reed-Sternberg, que, por sua vez, podem ser facilmente reconhecidas se presentes. Estas células assumem a forma de um grande linfócito multinucleado e com nucléolos evidentes.<sup>(1)</sup>

As sintomatologias mais comuns da doença são os sintomas B: febre ou sudorese noturna, perda de peso importante e fraqueza. Além deles, é comum linfadenopatia indolor em região cervical, tórax, axilar, abdominal ou região inguinal e tosse.<sup>(2)</sup>

A causa de linfoma de Hodgkin permanece desconhecida. O vírus Epstein-Barr, porém, está associado com a sua gênese, principalmente nos linfomas de Hodgkin clássicos.<sup>(3)</sup> Acredita-se também que fatores genéticos estejam envolvidos.<sup>(1)</sup>

O linfoma de Hodgkin é uma doença rara, que corresponde a aproximadamente 1% de todas as doenças malignas. Está presente, principalmente, em homens, 15 e 39 anos.<sup>(4)</sup>

A incidência permaneceu estável nos últimos 50 anos, enquanto houve queda em mais de 60% na mortalidade, a partir dos novos tratamentos que surgiram na década de 1970. No Brasil, estimam-se 2.470 novos casos, sendo 1.460 homens e 1.010 mulheres, atingindo 536 mortes, sendo 291 homens.<sup>(5)</sup>

Para chegar no diagnóstico do linfoma de Hodgkin, devem-se obter cortes de tecidos linfonodais ou órgão extralinfático, como medula óssea, pulmão ou osso, e reconhecer as células de Reed-Sternberg ou de Hodgkin, ou ambas.<sup>(6)</sup>

O tratamento consiste na quimioterapia, sendo a combinação mais utilizada a adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD), padrão-ouro desde a década de 1990.<sup>(7)</sup> O prognóstico com o tratamento instituído é bom, mesmo para os pacientes com doença avançada, chegando a uma sobrevida a longo prazo de 85% ou mais.<sup>(2)</sup>

### RELATO DE CASO

J.S.V., 75 anos, branco, aposentado, nascido em Cascavel (CE) e residente em Campinas (SP) há 45 anos. Paciente procurou o serviço de pronto atendimento do Hospital Municipal Dr. Mario Gatti com queixa de febre diária aferida (38°C) há 3 meses, vespertina, que cedia ao uso de paracetamol, e associada a perda ponderal de 10kg. Negava sudorese, tosse ou qualquer outro sintoma.

Ao exame físico, apresentava febril, 38,2°C, hipocorado 2+/4+, sem adenomegalia e com abdome com esplenomegalia palpável a 4cm do rebordo costal.

1. Hospital Municipal Dr. Mario Gatti, Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 21/10/2016 – Data de aceite:25/10/2016

Conflito de interesse: não há.

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.

#### Endereço para correspondência:

Igor Tadeu Garcia Ferreira

Avenida Prefeito Faria Lima, 340 – Parque Itália

CEP: 13036-902 – Campinas, SP, Brasil

Tel.: (35) 8829-1165 – E-mail: igortgferreira@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Aos exames laboratoriais, apresentou pancitopenia. Foi admitido na enfermaria de clínica médica para elucidação diagnóstica.

Tratava-se de um caso de febre a esclarecer, associada à esplenomegalia e pancitopenia. As hipóteses diagnósticas foram divididas em causas neoplásicas, inclusive a possibilidade de leishmaniose.

Foi iniciado tratamento para neutropênia febril. A propedêutica investigatória, incluiu: tomografia computadorizada (TC) de tórax, que revelou linfonodos <1cm no mediastino e axilares direito entre 2 a 27mm; TC de abdome, que mostrou esplenomegalia homogênea, cistos renais simples, linfonodos interaortocavais de 5 a 19mm; endoscopia digestiva alta (EDA), que apresentou gastrite erosiva leve no antro; colonoscopia, com angiodisplasia em cólon ascendente, pólipos em sigmoide (adenoma tubular); biópsia de medula óssea, com resultado levemente hiperplásico de padrão reacional, com leve displasia megacariocítica e ausência de infiltração neoplásica; mielograma sem atipias e celularidade com aumento discreto; sorologias negativas para hepatite C, HIV e leishmaniose; parasitológico de fezes, e hemoculturas negativas; TSH normal.

Apesar da vasta investigação, não foi possível constatar qualquer diagnóstico. Ficou a esclarecer o padrão reacional da biópsia de medula óssea e mielograma.

Nessa fase da investigação, o paciente mantinha o quadro febril, pancitopenia e de perda ponderal por 4 meses, não cedendo nem mesmo às medidas para o tratamento de neutropenia febril. Então, optou-se pela realização de esplenectomia diagnóstica. O procedimento ocorreu sem intercorrências. A peça foi enviada para estudo anatomopatológico e imuno-histoquímica. Paciente evoluiu com a normalização dos níveis hematimétricos.

O estudo anatomopatológico e a imuno-histoquímica foram concluídos e indicaram linfoma Hodgkin clássico. Foi iniciada quimioterapia com ABVD, seguido de alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial com a oncologia.

## DISCUSSÃO

O presente relato fala de um paciente de 75 anos, sexo masculino, branco, natural de Cascavel (CE) e residente de Campinas, que deu entrada no pronto-socorro com febre associada à perda ponderal de 10kg em 3 meses, acompanhado de esplenomegalia e pancitopenia. As hipóteses foram divididas das seguintes maneiras: causas neoplásicas (considerando principalmente as causas onco-hematológicas) e infecciosas, lembrando principalmente da leishmaniose, que é uma febre endêmica que cursa com esplenomegalia e pancitopenia, sendo um diagnóstico importante a ser afastado.<sup>(8)</sup>

Por meio de exames clínico-laboratoriais e radiológicos, foram descartadas as causas de neoplasia sólida e as causas infecciosas de esplenomegalia febril. Dada a situação clínica mantida

e por conta do diagnóstico não firmado pela biópsia de medula, optamos pela esplenectomia diagnóstica e terapêutica.

O diagnóstico de linfoma se baseia na visualização das células de Reed-Sternberg ou das células de Hodgkin e, embora, o acometimento do baço seja incomum, no presente caso, estas células foram visualizadas no anatomopatológico do baço. Trata-se, pois, de uma forma incomum de se diagnosticar linfoma Hodgkin.

Na propedêutica, também são importantes os exames de imagem para estadiamento do linfoma. São considerados linfadenopatias os linfonodos com tamanho acima de 1cm em seu menor diâmetro. Desta forma, o paciente se apresentava com linfadenopatia apenas em linfonodos interaortocavais, em estágio 2 da doença.<sup>(9)</sup>

O tratamento usual do linfoma Hodgkin é a quimioterapia com ABVD, e ainda não foi superado por outras associações medicamentosas.<sup>(10)</sup> Com o diagnóstico confirmado e o estadiamento realizado, o paciente recebeu o primeiro ciclo de ABVD ainda internado, tendo alta hospitalar para término do tratamento ambulatorialmente.

## REFERÊNCIAS

- Gobbi PG, Ferreri AJ, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin Lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85(2):216-37.
- Marinho DF, Paiva SG, Santo GJ. Linfoma de Hodgkin. *Rev Cient ITPAC*. 2012;5(2).
- Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet*. 2012;380(9844):836-47.
- Santos FM, Pracchia LF, Linardi CG, Buccheri V. Treatment of Hodgkin's lymphoma after failure of autologous stem cell transplant. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(4):266-71.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Linfoma de Hodgkin [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2016 [citado 2016 out 20]. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma\\_hodgkin](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma_hodgkin)
- Pracchia LF, Buccheri V, Menezes Y, Siqueira SA, Mori NS, Chamone DA. Prognostic significance of histopathological grading of nodular sclerosing Hodgkin's lymphoma. *J Bras Patol Med Lab*. 2015;41(5):365-75.
- Lopes GC, Moreira WB, Soares AN. Avaliação dos resultados do tratamento de pacientes portadores de linfoma de Hodgkin com esquema ABVD em primeira linha. *Rev Bras Oncol Clin*. 2012; (29):112-20.
- Barbosa IR. Leishmaniose visceral humana no município de Natal-RN: Análise clínica-epidemiológica e espacial. *Rev Ciênc Plural*. 2016;2(1):89-101.
- Junior AF, Rodrigues OR, Matheus RS, Kim JD, Jatene FB. Distribuição, tamanho e número dos linfonodos mediastinais: definições por meio de estudo anatômico. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(2):134-40.
- Uhm J, Kuruvilla J. Treatment of newly diagnosed advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood Rev*. 2012;26(4):167-74.

# Síndrome vascular acral secundária à neoplasia de pâncreas. Relato de caso e revisão de literatura

## *Acral vascular syndrome secondary to pancreatic cancer: case report and literature review*

José Narciso Jr.<sup>1</sup>, Leonardo Rodrigues Melo<sup>1</sup>, Sarah Gomes Peixoto<sup>1</sup>, Marcelo Cidrão Frota<sup>1</sup>, Kristopherson Lustosa Augusto<sup>1</sup>, Lênora Maria de Barros e Silva<sup>1</sup>, Francisco Theogenes Macêdo Silva<sup>1</sup>

Recebido do Hospital Geral Waldemar de Alcântara, Fortaleza, CE, Brasil.

### RESUMO

Paciente do sexo feminino, de 65 anos, foi admitida em nossa instituição com síndrome do dedo azul. Durante a investigação diagnóstica para as principais etiologias possíveis, foi evidenciado adenocarcinoma de cabeça de pâncreas, tendo sido elaborada associação como manifestação paraneoplásica. A investigação da etiologia da síndrome do dedo azul é de suma importância para a conduta terapêutica adequada, já que as causas podem ter evolução extremamente grave na ausência de intervenção, como é o caso dos pacientes que apresentam tal síndrome secundária à neoplasias.

**Descritores:** Dedos/irrigação sanguínea; Isquemia; Neoplasias pancreáticas; Síndromes paraneoplásicas/etiologia; Dedos do pé; Diagnóstico diferencial; Humanos; Relato de casos

### ABSTRACT

A 65-year-old female patient was admitted to our institution with the blue toe syndrome. During the diagnostic investigation for possible etiologies, pancreatic head carcinoma was evidenced, and an association as a paraneoplastic manifestation was established. The investigation of the etiology of the blue toe syndrome is very important for the proper treatment, since the causes may have extremely serious development in the absence of intervention, as it is the case of patients with this syndrome secondary to cancer.

**Descritores:** Fingers/blood supply; Ischemia; Pancreatic neoplasms; Paraneoplastic syndromes/etiology; Toes; Diagnosis, differential; Humanos; Relato de casos

1. Hospital Geral Waldemar de Alcântara, Fortaleza, CE, Brasil.

Data de submissão: 09/07/2016 – Data de aceite: 12/07/2016  
Conflito de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

José Narciso Jr.  
Rua Dr. Pergentino Maia, 1.559 – Guajiru  
CEP: 60860-040 – Fortaleza, CE, Brasil  
Tel.: (85) 3025-5843/(85) 99693-6693 – E-mail: josenarcisojunior@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

### INTRODUÇÃO

A síndrome do dedo azul (SDA) é uma desordem vascular, caracterizada pela presença de coloração azul ou violácea nas áreas distais de um ou mais dedos das mãos ou dos pés. É uma enfermidade dolorosa, que pode evoluir com ulceração, perda do tecido, infecções e gangrena, mas mantém os pulsos periféricos conservados.<sup>(1-4)</sup> A etiologia da SDA inclui extensa variação de doenças que levam à isquemia tecidual, por meio da diminuição do fluxo arterial, redução do retorno venoso e/ou circulação anormal do sangue.<sup>(2)</sup> Dentre as principais causas de SDA identificadas estão as neoplasias.<sup>(4)</sup> Uma vez que há risco de necrose e perda dos membros afetados, o reconhecimento precoce se impõe.

### RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 65 anos, iniciou, há 14 dias da nossa admissão, quadro de dor em região superior do abdome, desencadeada pela alimentação, associada à hiporexia. Há 10 dias, foi levada ao pronto-socorro devido a episódios de crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas, evoluindo com estado de mal epilético e pneumonia aspirativa associada, necessitando de ventilação mecânica por 3 dias, sem estabilidade hemodinâmica. Após extubação, evoluiu com cianose em pododáctilos e quirodáctilos, associada à dor intensa, sendo admitida em nossa enfermaria para investigação.

Como antecedentes, era portadora de hipertensão arterial sistêmica desde os 15 anos (em uso de losartan, anlodipino e espirolactona); e tinha história de dois acidentes vasculares cerebrais (2011 e 2014) e úlcera varicosa cicatrizada em perna direita. Na admissão, foi diagnosticada com *diabetes mellitus*. Negava tabagismo e etilismo. O pai falecera aos 86 anos por câncer de próstata e acidente vascular cerebral. Possuía sobrinha que falecera aos 46 anos por câncer gástrico. Relatou histerectomia anterior e úlcera varicosa tratada em perna direita.

Ao exame, apresentava estado geral regular, normocorada, consciente e orientada. Ausculta cardiopulmonar sem alterações, abdome com massa palpável e móvel em região mesogástrica (compatível com lipoma). Observada cianose de quirodáctilos (Figura 1) e pododáctilos (Figura 2), com pulsos periféricos palpáveis. Apresentava hemiparesia sequelar em dimídio direito.



**Figura 1.** Cianose fixa de quirodáctilos.



**Figura 2.** Cianose fixa de quirodáctilos.

Exames laboratoriais admissionais revelaram hemoglobina: 12,7g/dL; leucócitos: 18.400/mm<sup>3</sup>; linfócitos: 736/mm<sup>3</sup>; plaquetas: 189.000/mm<sup>3</sup>; velocidade de hemossedimentação: 35mm/hora; ureia: 43,4mg/dL; creatinina: 1,18mg/dL; hemocultura e urocultura negativas. Foram prescritos ácido acetilsalicílico, clexane em dose profilática e morfina. Outros exames solicitados (sorologias para sífilis, vírus das hepatites B e C vírus da imunodeficiência humana; fator antinuclear e

anticorpo anticitoplasma de neutrófilo; anticardiolipina IgM e IgG; anticoagulante lúpico; anti-B2 glicoproteína 1; e mutação do fator V de Leiden) foram negativos. Alfafetoproteína e CA19-9 também foram normais. A dosagem de complemento foi normal, e a eletroforese de proteínas não revelou pico monoclonal. Foram prescritos ainda ivermectina (dose única) e albendazol (por 5 dias).

No terceiro dia da admissão em nossa enfermaria, foi iniciada pulsoterapia com dexametasona (100mg/dia). Ecodoppler-cardiograma transtorácico, e ultrassom doppler arterial dos membro superior esquerdo e membro inferior esquerdo não revelaram alterações. O ultrassom doppler venoso do membro inferior esquerdo revelou trombose venosa profunda de veias gastrocnêmicas e solares, além de tromboflebite segmentar de veia safena magna. O ultrassom doppler venoso do membro inferior direito revelou veia safena magna trombosada em coxa e perna. No sexto dia da admissão, foi iniciada anticoagulação plena com fondaparinux (7,5mg/dia) e suspensa pulsoterapia com dexametasona.

No 18º dia, houve surgimento de icterícia leve, que coincidiu com introdução da gabapentina para o quadro algico. Porém, mesmo após suspensão da medicação, a icterícia se manteve progressiva e associada a colúria e acolia fecal, além de desconforto em epigastro e hipocôndrio direito. As transaminases e os testes de função hepática, além das bilirrubinas, não apresentaram alterações significativas. Ao exame físico, percebeu-se sopro sistólico (novo) em foco aórtico (3+/6+). Cursou, logo em seguida, com piora clínica, leucocitose e febre, sendo considerada possibilidade de colangite e tendo sido ampliada a antibioticoterapia (cefepime para piperacilina + tazobactam).

Realizada tomografia computadorizada de abdome, que revelou aumento volumétrico do pâncreas, com lesão expansiva determinando irregularidade do contorno na cabeça e processo uncinado, além de dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas. Havia, ainda, nódulos hepáticos heterogêneos (metástases), ascite e sinais de carcinomatose peritoneal (Figuras 3 e 4). A ecoendoscopia setorial guiou a biópsia da lesão na cabeça do pâncreas, cujo laudo histopatológico confirmou diagnóstico de adenocarcinoma. No 33º dia de internação, a paciente evoluiu a óbito devido a rebaixamento do sensorio e insuficiência respiratória.

## DISCUSSÃO

### Avaliação dos pacientes com síndrome do dedo azul

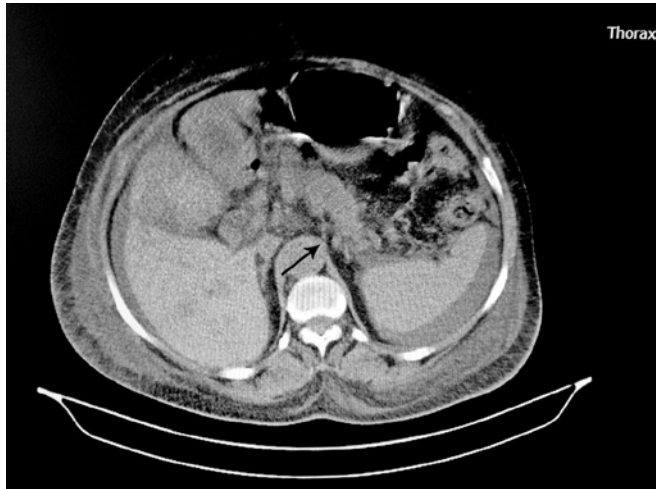
Componentes essenciais na identificação da causa da síndrome do dedo azul são a história clínica detalhada, o exame físico completo e o exames laboratoriais guiados de acordo com as hipóteses diagnósticas.

### Diagnóstico diferencial

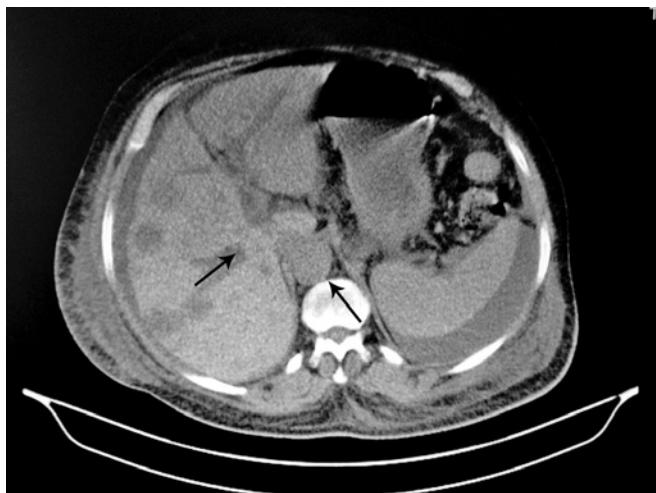
#### Síndrome do dedo azul por diminuição da perfusão arterial

##### Ateroembolismo

O ateroembolismo tem incidência que varia de 0,3 a 3,5% nas formas espontâneas.<sup>(2)</sup> No entanto, esta condição



**Figura 3.** Lesão expansiva na cabeça do pâncreas (seta).



**Figura 4.** Múltiplas metástases hepáticas (setas).

é iatrogênica na maioria dos casos, sendo representada pela terapia anticoagulante a longo prazo (76%), angioplastia (50%) e cirurgia vascular (15%).<sup>(5)</sup> As placas podem embolizar para os vasos retinianos, caracterizando as famosas placas de Hollenhorst.<sup>(6)</sup> Na paciente do caso, tal patologia entra no diagnóstico diferencial, já que a mesma possuía vários fatores de risco para aterosclerose. No entanto, não houve nenhum procedimento vascular invasivo recente, e a paciente não fazia uso de terapia anticoagulante.

### Síndrome do anticorpo antifosfolípide

Trata-se de uma desordem de caráter autoimune, em que o diagnóstico requer tanto achados clínicos quanto laboratoriais, gerando trombose em qualquer leito arterial, venoso ou de pequenos vasos, confirmada por exames de imagem ou estudo histopatológico, que exclua vasculite.<sup>(7)</sup> A síndrome do anticorpo antifosfolípide pode ocorrer na ausência de outras doenças ou estar associada ao lúpus eritematoso sistêmico. A característica clínica mais comum é a trombose venosa, mas pode também

ocorrer no contexto de obstrução do leito arterial, ocasionando cianose de extremidades. O livedo reticular é a manifestação cutânea mais comum. Manifestações neurológicas são também comuns, por meio de ataques isquêmicos transitórios e acidentes vasculares encefálicos.<sup>(2)</sup> Na paciente do caso clínico em questão, poderíamos listar esta doença como hipótese diagnóstica, já que ela deu entrada no pronto atendimento com estado de mal epilético, evoluindo posteriormente com cianose fixa de dígitos. No entanto, se tal síndrome neurológica fosse responsabilizada pela síndrome do anticorpo antifosfolípide, somente haveria estabilização do quadro por meio de terapia imunossupressora. A paciente não possuía antecedentes obstétricos compatíveis, e a investigação imunológica foi negativa.

### Endocardite infecciosa

Nesta entidade, diversas lesões podem ocorrer decorrente da embolização de vegetações a partir do coração, ocorrendo mais comumente nas mãos e pés, caracterizando as lesões de Janeway ou nódulos de Osler. Pode também cursar com embolização para os vasos retinianos, caracterizando as manchas de Roth.<sup>(2,6)</sup> Em nossa paciente, foi possível descartar, pelo menos de forma parcial, tal patologia, pois não existia história de febre prolongada, as hemoculturas foram todas negativas e o ecocardiograma transtorácico foi negativo para vegetações. Infelizmente, não foi possível realizar o ecocardiograma transesofágico, devido à condição clínica débil da paciente.

### Endocardite trombótica não bacteriana

Esta patologia consiste em um acometimento valvar por trombos de plaquetas e fibrina. É cerca de três vezes mais frequente em pacientes com doença neoplásica do que em outras desordens, nas quais os adenocarcinomas preponderam. Outros distúrbios associados se constituem de uma gama de doenças de caráter crônico e debilitante, o que levou à denominação de “endocardite marântica” (do latim “marasmo”).<sup>(2)</sup> Quando associada ao lúpus eritematoso sistêmico, é denominada endocardite de Libman-Sacks. Esta hipótese é bastante plausível em nossa paciente, já que ela apresentava um adenocarcinoma de cabeça de pâncreas, inicialmente de forma oculta, no contexto da síndrome do dedo azul, além de cursar com sopro cardíaco em foco aórtico, o mais comumente acometido em tal entidade (45% dos casos).<sup>(8)</sup> Apesar de um ecocardiograma transtorácico não definidor, precisaríamos de um ecocardiograma transesofágico para confirmar ou descartar esta hipótese de forma definitiva.

### Síndrome vascular acral paraneoplásica

Esta entidade é caracterizada pela associação entre o fenômeno de Raynaud, gangrena ou acrocianose dos dedos das mãos e pés com neoplasias. Cerca de 60% das neoplasias descritas na literatura foram carcinomas de várias etiologias, especialmente os adenocarcinomas. As alterações cutâneas aparecem simultaneamente com o diagnóstico do câncer em cerca de 50% dos casos, precedem as neoplasias em cerca de 45%, com intervalo médio de 3,5 meses, e desenvolveram-se após a descoberta da malignidade em cerca de 5% dos pacientes. O achado mais comum é a gangrena (60%), seguida de fenômeno de Raynaud (50%) e acrocianose (25%). Os dedos são afetados

em cerca de 95% dos pacientes; ambos os dedos das mãos e pés são acometidos em 30% dos pacientes; e apenas os dedos do pé, em cerca de 5% dos pacientes. Em cerca de 50% dos casos, a isquemia digital regride após o tratamento da neoplasia.<sup>(2,6)</sup>

Pouco se sabe do mecanismo fisiopatológico subjacente a esta síndrome. Os possíveis mecanismos incluem distúrbios na produção de citocinas vasoconstrictoras, embolia causada por pequenos trombos do tumor e hiperviscosidade sanguínea. A histopatologia revela necrose fibrinoide de artérias e veias.<sup>(9,10)</sup> Algumas terapias propostas são compostas por uso de heparina, glicocorticoide, antiagregantes e agentes vasodilatadores - pouco eficazes, especialmente nas malignidades de alto grau. A terapêutica mais efetiva é a erradicação da neoplasia, se possível.<sup>(9)</sup> Tentando encaixar esta síndrome no contexto clínico da paciente do caso, percebemos que há clara relação entre a acrocianose das mãos e pés com a neoplasia de cabeça de pâncreas diagnosticada após o evento vascular acral. Portanto, é uma boa e factível e hipótese diagnóstica para o caso em questão.

### **Púrpura trombocitopênica trombótica**

Trata-se de uma doença do paciente adulto previamente saudável, afetando mais mulheres do que homens, com uma idade média de 40 anos e nove vezes mais incidente entre os negros e portadores de obesidade. De 88 a 98% dos casos cursam com a pênade clássica (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, febre, alteração de função renal, e sinais e sintomas neurológicos). Grande parte dos casos se dá de forma idiopática, mas alguns têm sido associados a medicações (clopidogrel, ciclosporina, tacrolimus etc.), infecções (especialmente vírus da imunodeficiência humana e diarreia sangüinolenta causada pela *Escherichia coli* entero-hemorrágica), doenças do colágeno (lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia), neoplasias (mama e estômago), gravidez e período pós-parto. Hemorragia é, muitas vezes, o primeiro sinal aparente, sendo a pele o local mais comum desta manifestação, traduzida por púrpuras e petéquias. A isquemia digital ocorre em alguns dos pacientes, começando por lesões maculares nos dedos das mãos e pés, evoluindo para cianose e, por fim, para gangrena.<sup>(2,6)</sup> No contexto da paciente do caso, fica difícil encaixar seu quadro clínico nesta condição, pois mesmo que alguns sinais desta patologia estejam presentes, os quadros apresentam prognóstico reservado, especialmente quando não se lança mão da plasmaférese (90% de mortalidade).

### **Coagulação intravascular disseminada**

Esta condição é sempre secundária a outro processo, geralmente infecções (especialmente as que cursam com bacteremia), trauma grave, malignidade, complicações obstétricas, reações imunológicas e insuficiência hepática fulminante.<sup>(2,6)</sup> Quanto às características clínicas, ela pode cursar com anemia hemolítica microangiopática, hemorragia e isquemia digital. Os achados sugestivos são trombocitopenia, marcadores elevados relacionadas à fibrina (dímero D), tempo de protrombina prolongado e queda do fibrinogênio.<sup>(2)</sup> Nossa paciente não apresentou sintomas hemorrágicos, trombocitopenia, alargamento das provas de coagulação ou queda do fibrinogênio, sem compatibilidade com esta hipótese.

## **Síndrome do dedo azul por vasoconstricção**

### **Vasoconstricção induzida por medicação**

Algumas medicações são capazes de gerar acrocianose por mecanismo de vasoconstricção, dentre as quais podemos citar a anfotericina B deoxicolato, imipramina, derivados do ergot, antirretrovirais (ritonavir e indinavir), anestésicos locais com epinefrina e vasopressores sistêmicos (norepinefrina, dopamina e vasopressina).<sup>(2,6)</sup> Nossa paciente não fazia uso de nenhuma medicação com risco para tal evento, tornando esta hipótese pouco plausível.

### **Vasculites**

Dentre as múltiplas vasculites, com base na história, achados clínicos e anticorpos anticitoplasma de neutrófilo negativos, foi pensado em poliarterite nodosa (PAN), que corresponde a uma vasculite, cutânea ou sistêmica, que compromete artérias de pequeno a médio calibre, em áreas de bifurcação e em forma segmentar.<sup>(4,6)</sup> Para o diagnóstico, é necessário um alto índice de suspeição por meio das manifestações clínicas, pois a confirmação se dá por estudo histopatológico ou arteriografia, que revela estenoses, trombozes e microaneurismas. O tratamento consiste em pulsoterapia com metilprednisolona 1g durante 3 a 5 dias. Nos casos com acometimento neurológico, renal ou gastrointestinal é necessário associar à ciclofosfamida.<sup>(6)</sup> A paciente em questão foi pulsada, no entanto, a ausência de resposta clínica e a evolução da paciente falaram contra esta patologia.

### **Outras obstruções vasculares**

#### **Calcifilaxia**

Caracteriza-se por calcificação da camada média dos pequenos vasos subcutâneos associada à fibrose e à trombose luminal.<sup>(2)</sup> Tal condição é comum nos pacientes com doença renal em fase terminal (DRFT), que geralmente têm evidência de hiperparatireoidismo secundário ou até mesmo terciário. Esta alteração vascular não é patognomônica da DRFT, também já tendo sido descrita em desordens como câncer, hepatite autoimune, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, doença hepática alcoólica e hiperparatireoidismo primário.<sup>(2)</sup> A paciente em questão tinha leve alteração de função renal que, somada à perda parcial da diferenciação córtico-medular, a caracterizava como portadora de doença renal crônica não dialítica. Seus eletrólitos eram normais e não possuía achados compatíveis com hiperparatireoidismo secundário ou terciário, tornando esta hipótese improvável para sua SDA.

## **Síndrome do dedo azul por drenagem venosa prejudicada**

### **Flegmasia cerúlea dolens**

Esta condição se dá por trombose extensa do leito venoso das extremidades, que, ocasionalmente, pode ocorrer nos pacientes com trombose venosa profunda. Esta trombose extensa do leito venoso determina elevação substancial da pressão hidrostática, que, por sua vez, prejudica o fluxo sanguíneo arterial, resultando em isquemia das extremidades. O diagnóstico se dá por meio dos achados clínicos confirmados por ultrassom com Doppler

do membro.<sup>(2)</sup> A paciente em questão não tinha história de trombozes venosas de repetição, gravidez ou trauma. Apresentava edema de membros inferiores e superiores associado à dor moderada em quirodácilios e pododácilios. Realizou ultrassom Doppler nos quatro membros, que não evidenciou processo trombótico.

### **Síndrome do dedo azul por anormalidade no sangue circulante**

#### ***Síndrome de hiperviscosidade***

Em adultos, a causa mais comum de síndrome de hiperviscosidade são os níveis excessivos de paraproteínas na forma de imunoglobulinas monoclonais, que, dependendo de sua quantidade, sua forma e seu tamanho, determinam mais ou menos viscosidade ao plasma.<sup>(2)</sup> Outras causas menos comuns incluem hiperglobulinemia policlonal e doenças mieloproliferativas.

As principais manifestações clínicas da síndrome de hiperviscosidade são hemorragia de mucosas, anormalidades oftálmicas, anormalidades neurológicas e anormalidades cutâneas (livedo reticular, acrocianose e isquemia digital com gangrena). A paciente do caso não apresentou clínica compatível com paraproteinemia e também não apresentava distúrbios das linhagens hematopoiéticas.

#### **Miscelânea**

#### ***Crioglobulinemia***

As principais manifestações clínicas dos crioglobulinemias envolvem a pele, o rim, os nervos periféricos e os danos hepáticos. Nas do tipo I, os achados cutâneos são proeminentes e se manifestam por meio de acrocianose, púrpuras, úlceras e gangrena. Nas crioglobulinemias mistas, as características clínicas se constituem de púrpura, artralgia e mialgia (também conhecidos como tríade de Meltzer).<sup>(2,6)</sup> A SDA pode ser a principal manifestação da crioglobulinemia e se desenvolve a partir de vários mecanismos, a saber: vasoconstrição, trombose vascular e vasculite. Nossa paciente não se encaixa neste diagnóstico, pois possuía complemento em níveis normais, não teve história de

púrpura, e as sorologias para vírus C e vírus da imunodeficiência humana foram negativas.

Portanto, concluímos que é de vital necessidade definir a etiopatogenia da SDA de forma precoce, para que se realize uma conduta terapêutica eficaz. As patologias envolvidas neste universo podem ser irreversíveis, quando não há tratamento adequado, ou até mesmo fatais, como demonstrado em nosso relato de caso.

### **REFERÊNCIAS**

1. Das S, Maiti A. Acrocyanosis. An Overview. *Indian J Dermatol.* 2013;58(6):417-20.
2. Hirschmann JV, Raugi GJ. Blue (or purple) toe syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(1):1-20; quiz 21-2.
3. Brown PJ, Zirwas MJ, English JC 3rd. The purple digit: an algorithmic approach to diagnosis. *Am J Clin Dermatol.* 2010; 11(2):103-16.
4. Narváez J, Bianchi MM, Santo P, Castellví I. Síndrome del dedo azul. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2011;12(1):2-9.
5. Tonneijck L, Fuijkschot WW, Schouten M, Siegert CE. A 76-year-old male with a blue toe and livedo reticularis. *Neth J Med.* 2013;71(5):257-61.
6. Cortez-Franco F. Síndrome del dedo azul. *Dermatol Peru.* 2013; 23(4):204-11.
7. Associação Médica Brasileira (AMB), Conselho Federal de Medicina (CFM). Projeto Diretrizes. Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídeo. São Paulo: AMB/CFM; 2012.
8. El-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Oncologist.* 2007;12(5):518-23.
9. Kopolovich MS, Lagonosky DD, Greco AA, Weaber E, Malhotra R, Holmes P, et al. Paraneoplastic acral vascular syndrome. *The Medicine Forum [Internet].* 2013 [cited 2017 Jan 2];14(14):28-30. Available from: <http://jdc.jefferson.edu/tmf/vol14/iss1/14/>
10. Rodríguez Martín AM, Guirao Arrabal E, Jiménez Puya R, Vélez García-Nieto A. Síndrome vascular acral paraneoplásico. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(7):601-2.

# Fístula colobrônquica por adenocarcinoma de cólon: relato de caso

## *Colobronchial fistula due to colon adenocarcinoma: case report*

Érica Antunes Naves<sup>1</sup>, Felipe César Costa<sup>1</sup>, João Pedro Lana Cavalcanti<sup>1</sup>, Renan Detoffol Bragança<sup>1</sup>

Recebido do Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, MG, Brasil.

### RESUMO

Fístula colobrônquica é uma complicação rara de doença do trato gastrointestinal. Geralmente manifesta com sintomatologia respiratória inespecífica, o que dificulta o diagnóstico. Pode ser a primeira manifestação da doença abdominal, refletindo quadro avançado e, portanto, de difícil abordagem. Relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 72 anos, que apresentou fístula colobrônquica por adenocarcinoma de cólon no ângulo esplênico, manifestada por tosse crônica.

**Descritores:** Fístula brônquica; Fístula intestinal; Neoplasias do colo; Adenocarcinoma; Tosse; Doença crônica; Tomografia computadorizada por raios X

### ABSTRACT

The colobronchial fistula is a rare complication of gastrointestinal tract disease. It is usually manifested with nonspecific respiratory symptomatology, which makes diagnosis difficult. It may be the first manifestation of abdominal disease, reflecting advanced disease and therefore being difficult to approach. We report a case of a female patient, 72 years old, who presented with colobronchial fistula due to colon adenocarcinoma in the splenic angle, manifested by chronic cough.

**Keywords:** Bronchial fistula; Intestinal fistula; Colonic neoplasms; Adenocarcinoma; Cough; Chronic disease; Tomography, X-ray computed

### INTRODUÇÃO

Casos de fístulas colobrônquicas são pouco comuns na prática clínica diária.<sup>(1-3)</sup> Geralmente, ocorrem como complicação de doença do trato gastrointestinal, sendo mais frequente em

pacientes com doença de Crohn, podendo ocorrer também em casos de neoplasias, úlceras pépticas, abscessos, infecções, pós-cirurgia, trauma ou outros.<sup>(2,3)</sup>

Podem ser a primeira manifestação da doença abdominal, refletindo quadro avançado e, assim, de difícil abordagem.<sup>(4)</sup> Usualmente geram sintomatologia respiratória, tornando o diagnóstico difícil. O quadro clínico comumente envolve pneumonias de repetição, sendo a maioria à esquerda, e tosse crônica e produtiva com secreção fétida.<sup>(2,3,5,6)</sup>

Os exames de maior especificidade para o diagnóstico são a tomografia computadorizada abdominal com uso de contraste oral e o enema baritado, que podem permitir a visualização da passagem do contraste para a árvore respiratória.<sup>(2,3,7)</sup> A tomografia apresenta ainda o benefício de possibilitar o diagnóstico etiológico com maior acurácia.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 72 anos, procurou o serviço médico de urgência com queixa de tosse crônica que piorou naquele dia, sendo acompanhada de secreção com coloração marrom e odor fétido. Queixava também dor abdominal difusa, com relato de emagrecimento não intencional de 12kg nos últimos meses.

Foi realizada radiografia de tórax, que evidenciou elevação da cúpula diafragmática esquerda, com indefinição do contorno em parte de sua extensão (Figura 1). O estudo foi complementado com tomografia computadorizada do tórax, que evidenciou espessamento parietal irregular cólico em flexura esplênica, associando-se aparente descontinuidade da cúpula diafragmática, pequena coleção líquida adjacente e imagem consolidativa em base pulmonar esquerda, guardando proximidade com o brônquio regional e sugerindo acometimento neoplásico localmente avançado, com sinais de invasão da cúpula diafragmática, lesão intratorácica e provável fistulização brônquica (Figura 2).

Optou-se por internação para estadiamento e definição da propedêutica. Foi realizada colonoscopia, que progrediu até a flexura esplênica, evidenciando massa em correspondência com a lesão demonstrada na tomografia computadorizada, com coleta de material para análise histopatológica. O diagnóstico de adenocarcinoma do cólon foi evidenciado pela biópsia.

Realizada tomografia computadorizada do abdômen e pelve para estadiamento, com contraste oral e venoso, que confirmou os achados da tomografia de tórax e forneceu mais detalhes da lesão (Figura 3). A paciente foi submetida à ileostomia, com objetivo desobstrutivo e tratamento paliativo.

1. Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Data da submissão: 29/03/2017 – Data de aceite: 31/03/2017

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Érica Antunes Naves

Alameda Ezequiel Dias, 225 – Centro

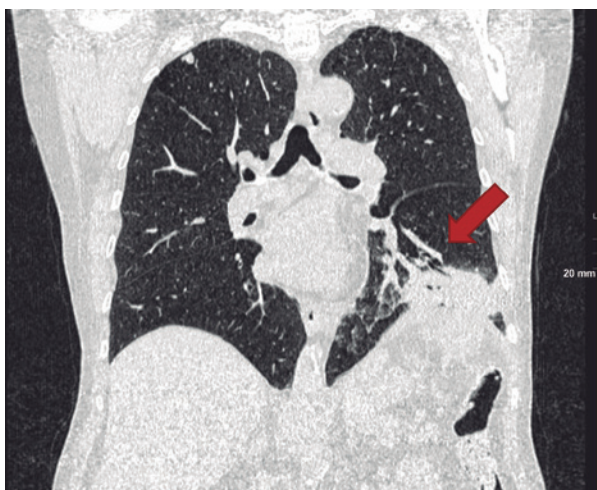
CEP 30310-110 – Belo Horizonte, MG, Brasil

Tel: (31) 3237-2554 – E-mail: eanaves@hotmail.com





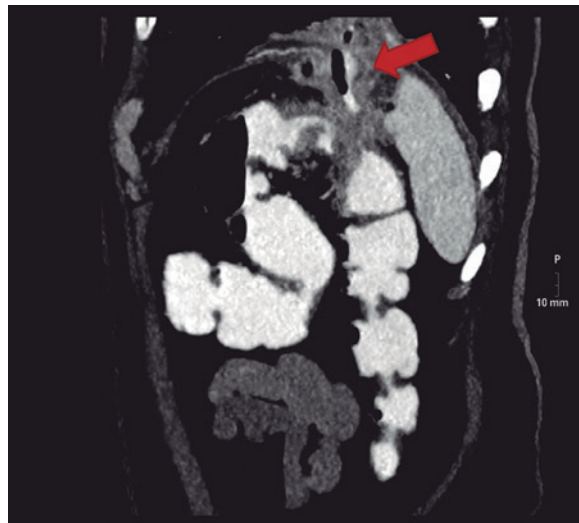
**Figura 1.** Radiografia de tórax em posteroanterior.



**Figura 2.** Reconstrução coronal de tomografia computadorizada do tórax.

## DISCUSSÃO

Fístula colobrônquica é uma complicação de neoplasia do cólon extremamente incomum. Associa-se a pneumonias de repetição e quadro obstrutivo abdominal. Apresenta difícil suspeição por manifestar-se, geralmente, com sintomatologia pulmonar crônica. Pode mimetizar abscesso pulmonar ou outra doença intratorácica.<sup>(4)</sup> Apesar de requerer alto índice de suspeição, esta hipótese deve ser aventada em pacientes com quadro consumptivo associado a repetidos tratamentos de pneumonia comunitária, principalmente se associado a relato de tosse com



**Figura 3.** Reconstrução sagital de tomografia computadorizada do abdômen com contraste oral.

secreção fétida. Está indicada a realização de tomografia computadorizada do abdômen com contraste oral diante da suspeita clínica. A importância do conhecimento desta entidade se justifica pela possibilidade de ser a primeira manifestação de doença do trato gastrointestinal, como neoplasia do cólon, embora geralmente condicione prognóstico restrito, por indicar doença localmente avançada.

## REFERÊNCIAS

1. Pickhardt PJ, Bhalla S, Balfé DM. Acquired gastrointestinal fistulas: classification, etiologies, and imaging evaluation. *Radiology*. 2002;224(1):9-23.
2. Sahu SK, Singh NK, Singh S, Kumar A, Agarwal A, Bijalwan P, et al. Colobronchial fistula: a rare cause of chronic cough. *Natl Med J India*. 2011;24(6):345-6.
3. Alameel T, Maclean DA, Macdougall R. Colobronchial fistula presenting with persistent pneumonia in a patient with Crohns disease: a case report. *Cases J*. 2009;2:9114.
4. Savage PJ, Donovan WN, Kilgore TL. Colobronchial fistula in a patient with carcinoma of the colon. *South Med J*. 1982;75(2):246-7.
5. Karmy-Jones R, Chagpar A, Vallieres E, Hamilton S. Colobronchial fistula due to Crohns disease. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(2):446-8.
6. Mera A, Sugimoto M, Fukuda K, Tanaka F, Imamura F, Matsuda M, et al. Crohn's disease associated with colo-bronchial fistula. *Intern Med*. 1996;35(12):957-60.
7. Domej W, Kullnig P, Petritsch W, Melisch B, Schaffinger E, Smolle-Jüttner FM, et al. Colobronchial fistula: a rare complication of Crohn's colitis. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(5):1225-7.

# Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica

## *Notions of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, and their use in medical practice*

Marília Pinto Federico<sup>1</sup>, Renata Akemi Prieto Sakata<sup>2</sup>, Paula Figueiredo Carvalho Pinto<sup>2</sup>, Guilherme Henrique Campos Furtado<sup>2</sup>

Recebido da Universidade Federal de São Paulo, SP.

### RESUMO

Foram revisados os parâmetros ou índices farmacocinéticos e farmacodinâmicos, com o objetivo de enfatizar sua importância como ferramenta de otimização da terapia antimicrobiana na prática médica. Destacam-se a ligação proteica, o *clearance* e o volume de distribuição da droga como parâmetros farmacocinéticos fundamentais, que podem ser alterados pelas características dos pacientes e da infecção. Foram apresentados ainda os parâmetros farmacodinâmicos (concentração máxima/concentração inibitória mínima, tempo > concentração inibitória mínima e área sob a curva/concentração inibitória mínima), que representam a relação dose-resposta e são determinantes para a eficácia terapêutica das drogas anti-infecciosas, considerando a dinâmica bactericida/bacteriostática dos diferentes grupos farmacológicos. Discutiu-se ainda o modelo matemático preditor de resultados prováveis para desfechos de tratamentos, como o método de Monte Carlo. Para finalizar, os índices farmacocinéticos e farmacodinâmicos foram apontados como estratégia de racionalização de antimicrobianos e redução da resistência bacteriana.

**Descritores:** Antibacterianos/farmacologia; Antibacterianos/farmacocinética; Infecções bacterianas; Prescrições

### ABSTRACT

The pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters were reviewed with the objective to emphasise their importance as tools for optimizing antimicrobial therapies in medical practice. The protein binding, clearance and drug distribution volume

are highlighted as fundamental pharmacokinetic parameters that can be altered according to the characteristics of the patient or infection. We present the pharmacodynamic parameters (maximum concentration/minimal inhibitory concentration, time > minimal inhibitory concentration, and area under the curve/minimal inhibitory concentration) that represent the dose-response ratio and are determinants for the therapeutic efficacy of the antimicrobial drugs, considering the bactericidal/bacteriostatic dynamics of the different pharmacological groups. We also commented on the predictive mathematical model for probable results for treatment outcomes, such as Monte Carlo method. Finally, the pharmacokinetic and pharmacodynamics indexes were shown as a strategy for antimicrobial rationalization and reduction of bacterial resistance.

**Keywords:** Anti-bacterial agents/pharmacology; Anti-bacterial agents/pharmacokinetics; Bacterial infection; Prescriptions

### INTRODUÇÃO

Para a Organização Mundial da Saúde, a principal causa de resistência bacteriana é o consumo excessivo de antimicrobianos, que aumenta a pressão seletiva em benefício dos microrganismos farmacorresistentes.<sup>(1)</sup> Assim, o uso adequado desse grupo farmacológico, como estratégia de promoção da saúde, é imprescindível para melhorar a situação preocupante de resistência bacteriana que se apresenta no cenário mundial.

A terapia bem-sucedida com antibióticos em doentes em estado grave requer concentrações suficientes do fármaco no local da infecção para inibir o crescimento bacteriano. Para uma antibioticoterapia ideal, é importante considerar os parâmetros ou índices farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK/PD), que representam a relação entre a exposição aos antibióticos e o alcance dos efeitos terapêuticos,<sup>(2)</sup> ou seja, a relação dose-concentração-resposta dos fármacos.<sup>(3)</sup>

Os termos farmacocinético e farmacodinâmico são oriundos das palavras *pharmacokinetic* e *pharmacodynamic*, e foram introduzidos na literatura científica na década de 1950, quando Harry Eagle verificou uma melhor atividade antimicrobiana da penicilina, quando esta permanecia mais tempo no sangue, em uma concentração acima da concentração inibitória mínima (CIM).<sup>(4)</sup>

A eficácia terapêutica dos antimicrobianos não é baseada apenas nos testes de sensibilidade (potência *in vitro*),<sup>(5)</sup> mas também

1. Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, BA, Brasil.

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

Data de submissão: 06/07/2015 – Data de aceite: 15/07/2015

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Guilherme Henrique Campos Furtado  
Rua Napoleão de Barros, 690 – 2º andar – Vila Clementino  
CEP: 040024-002 – São Paulo, SP, Brasil  
Tel./Fax: 5576-4463 – E-mail: mfederico@uol.com.br

nos índices PK/PD (exposição *in vivo*), ou seja, na capacidade da droga ter menor indução de citocinas e menor indução de resistência bacteriana *in vivo*. Essas referências devem ser utilizadas na prática clínica, para nortear a terapia antimicrobiana, empírica ou dirigida, e minimizar a toxicidade dos fármacos.

## PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

A farmacocinética é o estudo quantitativo do desenvolvimento temporal dos processos de absorção, distribuição, metabolização ou biotransformação e excreção dos fármacos,<sup>(6)</sup> que acontecem em seqüência e simultaneamente, e que determinam uma curva concentração-tempo.

Os parâmetros farmacocinéticos de maior relevância são: o pico plasmático, que representa a concentração máxima ( $C_{max}$ ); a meia-vida ( $t_{1/2}$ ), que é o tempo que uma droga leva para reduzir sua concentração plasmática à metade, independe da dose administrada; e a área sob curva (AUC, do inglês *area under the curve*),<sup>(7)</sup> que representa a medida fiel da quantidade da droga que penetra no sangue.

Ademais, também é importante ter informações sobre a ligação proteica, o volume de distribuição (Vd) e o *clearance* dos antimicrobianos, pois as condições fisiopatológicas dos pacientes graves podem alterar esses parâmetros farmacocinéticos e comprometer o desfecho clínico.

## LIGAÇÃO PROTEICA

As drogas necessitam se ligar às proteínas para circularem no organismo e a fração livre (não ligada à proteína) é a responsável por sua eficácia farmacológica e toxicidade, além de ser a fração disponível para a depuração, por meio de vias de eliminação. Usando princípios estabelecidos de PK, o aumento da droga livre deve resultar em um Vd maior, como observado nos beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e glicopeptídeos.<sup>(8)</sup>

Estudo envolvendo 450 pacientes na Europa detectou alta variabilidade da fração livre da teicoplanina em pacientes graves, principalmente nos que apresentavam hipoalbuminemia.<sup>(9)</sup> Tal situação reforça a necessidade de se individualizar a antibioticoterapia, pois cada paciente apresenta características particulares.

## VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

As propriedades físico-químicas dos fármacos, incluindo peso molecular, grau de ionização, ligação às proteínas e lipo e hidrossolubilidade, são fatores determinantes na distribuição dos antibióticos.<sup>(10)</sup> O Vd da droga pode ser aumentado por sua lipossolubilidade e, quando isso acontece, indica uma alta concentração tecidual e baixa concentração plasmática.

Os antimicrobianos lipofílicos, como fluoroquinolonas, tigeciclina e macrolídeos, possuem um grande Vd, com boa penetração intracelular e nos tecidos. Já os hidrofílicos com menor Vd, como os betalactâmicos, aminoglicosídeos, glicopeptídeos e oxazolidinonas, são distribuídos principalmente no espaço extracelular. No entanto, alguns estudos já demonstraram aumento no Vd dos aminoglicosídeos, beta-lactâmicos, daptomicina e glicopeptídeos quando administrados em pacientes graves.<sup>(11-14)</sup>

O volume de distribuição da droga fornece a informação sobre seu poder de penetração no organismo, ou seja, se a mesma será capaz de chegar ao sítio da infecção com uma concentração adequada para combater o microrganismo.

Drogas lipofílicas apresentam melhor penetração no sistema nervoso central que as hidrofílicas. No entanto, o estado infeccioso nesse sítio aumenta a solubilidade de alguns fármacos hidrofílicos, favorecendo sua penetração, porém estes devem ser administrados em dose máxima para uma boa resposta terapêutica.<sup>(7)</sup> Em outros sítios especializados, como pulmão, próstata e osso também devem ser utilizadas doses máximas para as drogas com pouca penetração.

## CLEARANCE

Muitos antibióticos prescritos comumente são eliminados/depurados do organismo por meio da eliminação renal, incluindo beta-lactâmicos,<sup>(15)</sup> aminoglicosídeos<sup>(16)</sup> e vancomicina<sup>(17)</sup> (hidrofílicos), enquanto que os lipofílicos têm *clearance* predominantemente hepático.<sup>(18)</sup> Logo, no caso de pacientes com insuficiência renal ou hepática, pode haver aumento da concentração plasmática, em consequência de menor depuração das drogas excretadas por essas vias.

A terapia de substituição renal intermitente ou contínua aplicada na insuficiência renal aguda confunde significativamente a dosagem de antibióticos. A farmacocinética das drogas nesses pacientes é altamente variável e regimes de dosagem relevantes para a prática institucional devem ser estabelecidos. Dados atuais sugerem que a dose para beta-lactâmicos deve ser semelhante à dose empregada em pacientes com função renal normal, nas primeiras 48 horas de tratamento.<sup>(19)</sup>

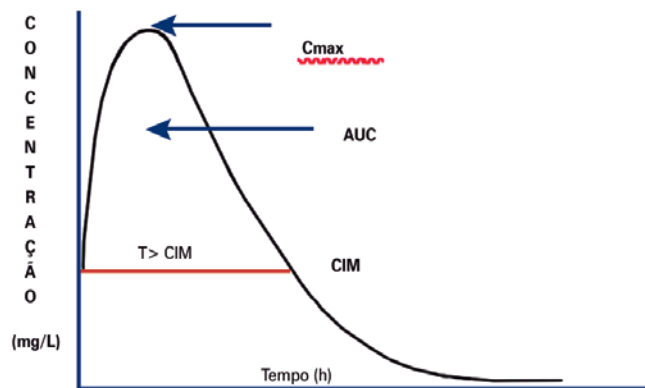
No caso de pacientes submetidos à hemodiálise, é importante saber que algumas drogas não necessitam de suplementação de dose após o procedimento, tal como a polimixina B, moxifloxacina e a levofloxacina.<sup>(20)</sup> Também é recomendável conhecer quais as drogas que passam pela membrana filtrante do equipamento de hemodiálise utilizado na unidade, para identificar a necessidade de se fazer ou não sua suplementação.

Para as drogas com eliminação mista, ou seja, excretadas pelo rim e pelo fígado, como é o caso da ceftriaxona, geralmente não há necessidade de ajuste posológico na insuficiência renal ou hepática, pois, na falta de um órgão excretor, há aumento compensatório da eliminação da droga por outro órgão excretor.<sup>(7)</sup>

## PARÂMETROS FARMACODINÂMICOS

A farmacodinâmica, que estuda a dose-resposta, apresenta a relação entre o perfil farmacocinético do antimicrobiano e a suscetibilidade *in vitro* do patógeno, sendo que a curva concentração-tempo é determinada em função da concentração inibitória mínima (CIM), que é a concentração do antimicrobiano capaz de inibir ou eliminar a bactéria. Os parâmetros farmacodinâmicos são expressos em função da CIM:  $C_{max}/CIM$ ,  $AUC/CIM$  e  $T > CIM$  (Figura 1).<sup>(7)</sup>

Tais parâmetros também são descritos como  $fC_{max}/CIM$ ,  $fAUC/CIM$  e  $fT > CIM$ , sendo que o uso do prefixo *f* indica



**Figura 1.** Parâmetros farmacodinâmicos dos antimicrobianos. C<sub>max</sub>: concentração máxima; AUC: área sob a curva; T: tempo; CIM: concentração inibitória mínima. Fonte: adaptado de ANVISA.<sup>(20)</sup>

que os valores para os índices PK/PD foram calculados considerando-se a fração da droga não ligada às proteínas (fração livre), responsável por sua ação terapêutica.<sup>(21)</sup>

Para que um antimicrobiano exerça sua atividade terapêutica, é necessário que, quando atingir o sítio de ligação, esteja em uma concentração acima da CIM, suficiente para eliminar o microrganismo. Para tanto, os índices de PK/PD devem ser utilizados com o objetivo de otimizar a atuação do antimicrobiano e reduzir rapidamente a carga bacteriana, com consequente redução da exposição ao antimicrobiano e do risco da ocorrência de resistência.<sup>(22)</sup>

## DINÂMICA BACTERICIDA/BACTERIOSTÁTICA

Cada grupo farmacológico de antimicrobiano possui um mecanismo de ação peculiar, e os parâmetros farmacodinâmicos ótimos dessas drogas devem ser apreciados com a finalidade de se obter a melhor eficácia terapêutica.

Aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina), lipopeptídeos (daptomicina) e nitroimidazólico (metronidazol), dentre outros, têm ação bactericida concentração-dependente, e sua capacidade bactericida é mais eficaz quando são utilizadas concentrações mais elevadas, principalmente em infecções com alta carga bacteriana. O pico e, posteriormente, a AUC alcançados estão relacionados com o sucesso clínico, mesmo depois da queda das concentrações a níveis menores que a CIM, quando não há crescimento bacteriano significativo, devido ao seu efeito pós-antibiótico.<sup>(7)</sup>

Apesar da falta de consenso, a administração de aminoglicosídeos em dose única diária parece mostrar melhor eficácia terapêutica quando comparada às doses fracionadas, visto que possibilita aumentar a relação C<sub>max</sub>/CIM.<sup>(7,22,23)</sup> No entanto, para a endocardite e a neutropenia, o uso de múltiplas doses ainda é recomendado.<sup>(18)</sup>

O parâmetro farmacodinâmico ótimo para os beta-lactâmicos é T > CIM, ou seja, sua eficácia máxima se dá quando o microrganismo fica exposto por um tempo prolongado com uma concentração em torno de quatro vezes acima da CIM no sítio da infecção; por este motivo, recomenda-se a infusão prolongada.<sup>(7,22)</sup>

O uso de meropenem em infusão prolongada entre pacientes com pneumonia relacionada à ventilação mecânica (PAV) resultou em taxas de cura maiores quando comparado com infusão intermitente,<sup>(24)</sup> ratificando a relação tempo-dependência dessa droga. Vale lembrar que, devido à instabilidade do medicamento, é recomendável infundir os carbapenêmicos em até 2 a 3 horas.<sup>(25)</sup>

Resultados favoráveis também foram achados em relação à piperacilina+tazobactam. A mortalidade entre pacientes graves infectados com *Pseudomonas aeruginosa* foi menor quando utilizada a infusão de 4 horas.<sup>(26)</sup>

Quando utilizada a infusão prolongada, a porcentagem de tempo do intervalo da dose que o nível sérico do fármaco livre deve exceder a CIM ( $fT > CIM$ ), para obter uma máxima eficácia bactericida, é de, no mínimo, 60 a 70% para as cefalosporinas, 50% para as penicilinas e 40% para os carbapenêmicos.<sup>(27)</sup>

Manter a concentração da droga suficiente ao longo do intervalo de dosagem representa uma abordagem lógica, ao prescrever drogas tempo-dependentes.<sup>(28)</sup> As opções incluem administração mais frequente ou uso de infusões contínuas ou prolongadas. Para a administração intermitente, os intervalos entre as doses são determinados pela depuração de drogas, que, muitas vezes, é fortemente influenciada pela função renal.<sup>(29,30)</sup>

No entanto, segundo a opinião de alguns pesquisadores, ainda não há consenso em relação ao modo de infusão, visto que as evidências disponíveis não são suficientes para generalizar essa prática para todos os pacientes, pois os estudos retrospectivos sinalizam que os maiores benefícios foram observados entre pacientes graves.<sup>(31)</sup>

Os antimicrobianos com parâmetro farmacodinâmico ótimo demonstrado pela AUC/CIM apresentam atividade terapêutica concentração-dependente com tempo-dependência, ou seja, concentração elevada dependente do tempo. Essa situação foi observada entre as fluoroquinolonas, que, com uma AUC/CIM igual a 125 ou 250, promoveu a lise bacteriana em aproximadamente 7 dias, mas, quando essa relação aumentou para valores superiores (>250), a erradicação aconteceu em cerca de 2 dias.<sup>(32)</sup>

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é um dos patógenos mais frequentes em infecções da corrente sanguínea e endocardite infecciosa. O antimicrobiano de primeira escolha para essas infecções é a vancomicina, sendo recomendada uma relação AUC 24 horas/CIM > 400 para alcançar a eficácia clínica.<sup>(33)</sup>

Também há registro na literatura que a relação de vancomicina AUC/CIM > 373, no prazo de 96 horas, esteve associada com a redução de mortalidade em infecções pelo *S. aureus* em bacteremias. Todavia, os autores concluíram que a grande variabilidade dos resultados em estudos semelhantes aponta para a possibilidade de que a relação entre a AUC da vancomicina e a CIM pode diferir nos desfechos observados, a depender do tipo e do local da infecção.<sup>(34)</sup>

## DOSE DE ATAQUE

As doses de ataque são utilizadas principalmente para garantir que as concentrações terapêuticas sejam alcançadas rapidamente, promovendo rápido efeito bactericida. Matematicamente,

mente, esta dose é expressa como o produto da concentração plasmática desejado pelo aparente  $V_d$ .<sup>(2)</sup>

Em estudos com aminoglicosídeos, foi verificado que a relação  $C_{max}/CIM$  com valores altos estava fortemente associada com o sucesso terapêutico.<sup>(35)</sup> Em pacientes com função renal normal, a dose ajustada ao peso é uma medida obrigatória para se garantir o alcance do parâmetro farmacodinâmico ótimo.<sup>(36)</sup>

## MÉTODO DE MONTE CARLO

Alguns modelos matemáticos podem ser empregados para análise de probabilidades de diferentes abordagens terapêuticas e para auxiliar na tomada de decisão, utilizando os índices PK/PD.

O método de Monte Carlo é um desses modelos e se caracteriza essencialmente pelo uso de um *software* que, com plataformas de simulação, expande o tamanho da amostra de um estudo e fornece previsões dos resultados prováveis para o desfecho do tratamento ou, mais precisamente, o alvo terapêutico, considerando situações diversas, como alterações de dose ou frequência da droga.

No contexto da administração de antibióticos, os principais requisitos para executar o método de Monte Carlo são um modelo farmacocinético bem avaliado e robusto, com a distribuição definida e a covariância dos parâmetros farmacocinéticos; um modelo de covariável que forneça informações sobre a forma como os parâmetros farmacocinéticos mudam, em relação aos sinais, sintomas e dados demográficos do paciente; e um modelo farmacodinâmico, com uma inter-relação definida entre farmacocinética e farmacodinâmica.<sup>(37)</sup>

Um exemplo de utilização dessa ferramenta para avaliação do uso de antimicrobianos é o estudo conduzido pela Universidade do Estado de Ohio, que desenvolveu um modelo farmacocinético e utilizou o método de Monte Carlo para avaliar a capacidade de cefepime e carbapenêmicos (meropenem, imipenem e doripenem) atingirem atividade bactericida contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Dentre os resultados, foi encontrado que a dose padrão de cefepime utilizada na instituição (2g a cada 12 horas, infusão rápida) atingiu apenas 78% da fração cumulativa de resposta. A fração cumulativa de resposta é a probabilidade de que o regime proposto atinja o alvo farmacodinâmico na totalidade das cepas em estudo. Portanto, apesar de 91% das cepas de *Pseudomonas aeruginosa* em questão serem sensíveis a cefepime, o método de Monte Carlo mostrou que este esquema terapêutico não possuía alta probabilidade de atingir o alvo para todos os valores de CIM considerados.<sup>(38)</sup> Estudos conduzidos no Canadá e na China também demonstram a aplicabilidade do método na otimização do uso de antimicrobianos.<sup>(39,40)</sup>

## CONCLUSÃO

Os parâmetros ou índices farmacocinéticos e farmacodinâmicos constituem importante estratégia para a racionalização de antimicrobianos e a consequente redução da resistência bacteriana.

Não existe uma “receita universal” para se determinar qual é o melhor fármaco anti-infeccioso e sua posologia ótima, pois

esse processo é dinâmico e dependente diretamente das características do paciente e do agente etiológico.

No entanto, utilizar essa ferramenta é uma opção que se tem para escolher com maior fundamentação a droga mais indicada e como esta deve ser administrada, de modo que a terapia antimicrobiana seja otimizada.

Visto que as particularidades dos pacientes podem alterar a farmacocinética das drogas, interferindo também na relação farmacocinético/farmacodinâmico, é recomendável que as informações sobre os medicamentos sejam utilizadas no cotidiano da prática médica à beira do leito, possibilitando, desse modo, que seja feita uma terapia antimicrobiana individualizada, gerando melhores desfechos clínicos.

## REFERÊNCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia mundial para contener la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Ginebra: OMS; 2001 [citado 2016 Feb 9]. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/SpGlobal2.pdf>
2. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in critically ill. *Int Care Med*. 2013; 39(12):2070-82.
3. Meibohm B, Derendorf H. Conceitos básicos de farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) modelagem. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1997;35(10):401-13.
4. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. *Am J Med*. 1950;9:280-99.
5. Santos Filho L, Kuti JL, Nicolau DP. Employing pharmacokinetic and pharmacodynamic principles to optimize antimicrobial treatment in the face of emerging resistance. *Braz J Microbiol*. 2007; 38(2):183-93.
6. Barcellos NMS. Farmacocinética. In: Gomes MJ, Reis AM (organizadores). Ciências farmacêuticas. Uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2001. p.125-146.
7. Beltrán BC. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. *Rev Chil Infectol*. 2004;21(Suppl 1):39-44.
8. Nix DE, Goodwin SD, Peloquin CA, Rotella DL, Schentag JJ. Antibiotic tissue penetration and its relevance: impact of tissue penetration on infection response. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(10):1953-9.
9. Roberts JA, Stove V, De Waele JJ, Sipinkoski B, McWhinney B, Ungerer JP, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study Authors. Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: Lessons from the DALI Study. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(5):423-30.
10. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Get smart for healthcare [Internet]. [cited 2016 Feb 9]. Available from: [http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/ha/12steps\\_HA.htm](http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/ha/12steps_HA.htm)
11. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Int Care Med*. 2002;28(7):936-42.
12. Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong EL, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(4):421-9.
13. Mohr JF 3<sup>rd</sup>, Ostrosky-Zeichner L, Wainright DJ, Parks DH, Hollenbeck TC. Pharmacokinetic evaluation of single dose intravenous daptomycin in patients with thermal burn injury. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(5):1891-3.

14. del Mar Fernández de Gatta Garcia M1, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Int Care Med.* 2007;33(2):279-85.
15. Conil JM, Georges B, Fourcade O, Seguin T, Houin G, Saivin S. Intermittent administration of ceftazidime to burns patients: influence of glomerular filtration. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(3):133-42.
16. Conil JM, Georges B, Breden A, Segonds C, Lavit M, Seguin T, et al. Increased amikacin dosage requirements in burn patients. *Antimicrob Agents.* 2006;28(3):226-30.
17. Pea F, Porreca L, Baraldo M, Furlanut M. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(3):329-35.
18. Roberts JA, Lipman. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *J Crit Care Med.* 2009;37(3):840-51; quiz 859.
19. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, Jacobs F. Recommended betalactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 2011;15:R137.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Uso de antimicrobianos em populações especiais. Brasília, DF: Anvisa; 2008 [citado 2016 Fev 9]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede\\_rm/cursos/atm\\_racional/modulo4/doses\\_renal.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo4/doses_renal.htm)
21. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(5):601-7.
22. Lisboa T, Nagel F. Infecção por patógenos multi-resistentes na UTI: como escapar? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(2):120-4
23. Aliño Santiago M, López Esquirol J, Navarro Fernández R, Duperval Maletá P. [Aminoglycosides: a present look based on their history]. *Rev Cubana Pediatr [Internet].* 2007 [citado 2016 Fev 9];79(2). Disponível em: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312007000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000200009&lng=es)
24. Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, Jimenez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother.* 2006;40(2):219-23.
25. dos Santos RP, Nagel F, Gastal SL, Sander GB, Jacobi TS, Konkewicz LR, et al. Política de Antimicrobianos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – 2010. Comissão De Controle De Infecção Hospitalar. *Rev HCPA.* 2010;30(1):13-21.
26. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for Pseudomonas aeruginosa infection: Clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):357-63.
27. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(4):289-300
28. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(4):345-51
29. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermitente bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64(1):142-50.
30. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(1):11-8.
31. Mah GT, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH. Evaluating outcomes associated with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother.* 2012;46(2):265-75
32. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(5): 1073-81
33. Brown J, Brown K, Forrest A. Vancomycin AUC<sub>24</sub>/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus and its association with attributable mortality during hospitalization. *Agentes Antimicrob Chemother.* 2012;56(2):634-8.
34. NE, Turnidge JD, WJ, Robinson JO, TM, MV et al. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1654-63.
35. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987;155(1):93-9
36. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(3):623-9.
37. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(2):227-31.
38. Goff DA, Nicolau DP. When pharmacodynamics trump costs: an antimicrobial stewardship program's approach to selecting optimal antimicrobial agents. *Clin Ther.* 2013;35(6):766-71.
39. Zelenitsky SA, Rubinstein E, Ariano RE, Zhanel GG; Canadian Antimicrobial Resistance Alliance. Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and MIC distributions to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa causing infections in Canada hospitals (CANWARD). *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(Suppl 1):i67-72.
40. Wang T, Chen S, Sun J, Cai J, Cheng X, Dong H, et al. Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo Simulation in patients with invasive fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(2):463-70.

# Associação entre doença celíaca e complicações do diabetes em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1: revisão sistemática

## *Association of celiac disease and complications of diabetes in type 1 diabetes mellitus patients: systematic review*

Jésus Augusto Damasceno<sup>1</sup>, Caroline Pereira Domingueti<sup>1</sup>

Recebido da Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, MG, Brasil.

### RESUMO

Devido à genética comum e à interação entre fatores ambientais e imunológicos, os pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 possuem um maior risco de desenvolverem outras doenças autoimunes, como a doença celíaca. O objetivo do trabalho foi avaliar a associação entre a doença celíaca e a presença de complicações do diabetes em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, empregando as bases de dados PubMed, Web of Science, SciELO e LILACS. Foram estabelecidos como critérios de elegibilidade: estudos observacionais originais redigidos em português, inglês ou espanhol, que avaliaram a associação entre a doença celíaca e a presença de complicações do diabetes em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1. O processo de busca resultou em 3.651 artigos, e 13 foram incluídos no estudo. As principais complicações do diabetes avaliadas nos estudos selecionados foram nefropatia (34,8%) e retinopatia (26,1%), seguidas de hipoglicemia (13,0%), níveis reduzidos de HDL-colesterol (8,7%), neuropatia periférica (4,3%), aterosclerose subclínica (4,3%), doença cardiovascular (4,3%) e cetoacidose (4,3%). Para os níveis reduzidos de HDL-colesterol, doença cardiovascular, aterosclerose subclínica e neuropatia periférica, 100% dos estudos encontraram associação entre a doença celíaca e a presença destas complicações do diabetes. Com relação à retinopatia, nefropatia e hipoglicemia, 50%, 37,5% e 33,3% dos estudos encontraram associação, respectivamente, enquanto que nenhum estudo encontrou associação entre a doença celíaca e a cetoacidose. Portanto, foi verificada associação entre a doença celíaca e a presença de complicações do diabetes em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1.

**Descritores:** Diabetes mellitus tipo 1; Doença celíaca; Complicações do diabetes; Autoimunidade; Angiopatas diabéticas

### ABSTRACT

Due to common genetics, and to interaction between environmental and immunologic factors, patients with type 1 diabetes mellitus have a higher risk to develop other autoimmune diseases, such as celiac disease. The aim of this study was to evaluate the association between celiac disease and the presence of complications of diabetes in patients with type 1 diabetes mellitus. A systematic review of literature was performed, using PubMed, Web of Science, Scielo and Lilacs databases. Eligibility criteria were: original observational studies written in Portuguese, English or Spanish, which evaluated the association between celiac disease and the presence of diabetes complications in patients with type 1 diabetes mellitus. The research resulted in 3651 papers, and from these, 13 were included in the study. The main complications of diabetes evaluated in the studies selected were nephropathy (34.8%) and retinopathy (26.1%), followed by hypoglycemia (13.0%), lower levels of HDL cholesterol (8.7%), peripheral neuropathy (4.3%), subclinical atherosclerosis (4.3%), cardiovascular disease (4.3%), and ketoacidosis (4.3%). Regarding lower levels of HDL cholesterol, cardiovascular disease, subclinical atherosclerosis, and peripheral neuropathy, 100% of the studies found an association between celiac disease and the presence of these complications of diabetes. Regarding retinopathy, nephropathy and hypoglycemia, 50%, 37.5% and 33.3% of the studies found some association, respectively, while none of the studies detected any association between celiac disease and ketoacidosis. Therefore, an association between celiac disease and the presence of diabetes complications in patients with type 1 diabetes mellitus was observed.

**Keywords:** Diabetes mellitus, type 1; Celiac disease; Diabetes complications; Autoimmunity; Diabetic angiopathies

1. Universidade Federal de São João del Rei – Campus Centro Oeste Dona Lindu, Divinópolis, MG, Brasil.

Data de submissão: 04/08/2016 – Data de aceite: 04/08/2016  
Conflito de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

Caroline Pereira Domingueti  
Universidade Federal de São João del-Rei  
Campus Centro Oeste Dona Lindu  
Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour  
CEP: 35501-296 – Divinópolis, MG, Brasil  
Tel.: (37) 99957-2442 – E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

### INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune crônica caracterizada pela destruição parcial ou total das células-beta das ilhotas de Langerhans pancreáticas, que resulta na incapacidade progressiva de produzir insulina. Este processo pode demorar meses ou anos, porém aparece clinicamente após a destruição de pelo menos 80% da massa de ilhotas.<sup>(1,2)</sup>

No Brasil, estima-se que a prevalência e a incidência do DM1 em indivíduos menores de 14 anos sejam de 4/10 mil e 8/100 mil habitantes, respectivamente.<sup>(3)</sup> O DM1 causa diversos problemas em diferentes órgãos, devido a alterações micro e macrovasculares, que geram disfunções e insuficiências no organismo. As principais complicações crônicas consistem em nefropatia, retinopatia, artropatia, neuropatia periférica, neuropatia autonômica, doenças cardiovasculares e doenças vasculares periféricas.<sup>(4)</sup>

Devido à genética comum, e à interação entre fatores ambientais e imunológicos, os pacientes com DM1 possuem um maior risco de desenvolver outras doenças autoimunes, como a doença celíaca (DC).<sup>(2)</sup> A relação entre DM1 e DC é descrita desde 1954,<sup>(5)</sup> e a suscetibilidade genética parece ser o principal fator para esta associação.<sup>(5)</sup> Atualmente, sabe-se que o fator determinante para esta suscetibilidade é a presença do antígeno de histocompatibilidade humana (HLA) DQ, codificado pelos genes DQ2 e DQ8 do cromossomo 6, sugerindo uma causa genética para a ocorrência simultânea das duas doenças, uma vez que tais genes são compartilhados pelo DM1, DC e outras doenças autoimunes.<sup>(5,6)</sup>

A DC é uma enteropatia autoimune originada pela sensibilidade ao glúten em pessoas geneticamente predispostas. As proteínas deletérias que compõem o glúten são a gliadina do trigo, a hordeína da cevada, a secalina do centeio e, possivelmente, a avidina presente na aveia.<sup>(5)</sup> A DC atua diminuindo a área de absorção intestinal, uma vez que ela causa atrofia de células da mucosa do intestino delgado. Deste modo, é gerada uma típica síndrome de má absorção, a qual é caracterizada por perda de peso, desnutrição, distensão abdominal, diarreia e esteatorreia. A má absorção de ferro, ácido fólico, vitamina B12, cálcio e vitamina D pode dar origem a anemia ferropriva, anemia megaloblástica e osteoporose.<sup>(5)</sup>

A prevalência de DC entre portadores de DM1 tem sido estimada em cerca de 4,0%, com variação entre 0,1 e 10,4%, superando, em muito, a prevalência da população geral (entre 0,5 e 1,0%).<sup>(6)</sup> Os sintomas clássicos gastrintestinais da DC dificilmente acontecem nos pacientes com DM1. Estes comumente são assintomáticos ou oligossintomáticos, no entanto, podem apresentar manifestações extraintestinais, como baixa estatura e atraso puberal em aproximadamente 30% dos casos. Crises hipoglicêmicas de difícil controle também podem ocorrer como possível resultado de uma absorção inadequada de nutrientes.<sup>(5)</sup>

Alguns pesquisadores têm avaliado o efeito clínico da DC no risco global de complicações no DM1.<sup>(7)</sup> Recentemente, estudos demonstraram que pacientes com DM1 e DC recém-diagnosticada possuem pior controle glicêmico e perfil lipídico, bem como maior prevalência de complicações microvasculares.<sup>(8)</sup> Além disso, foi observado que pacientes com DC desenvolveram retinopatia e nefropatia mais cedo do que aqueles com apenas DM1.<sup>(9)</sup> Há também evidências de que pacientes com DM1 e DC estão propícios a uma maior taxa de aterosclerose subclínica em comparação com a condição diabética sozinha.<sup>(9)</sup> Na perspectiva de evitar tais complicações, torna-se fundamental o rastreamento de DC em pacientes diabéticos tipo 1, objetivando a diminuição de seus agravos e, conseqüentemente, da morbidade causada por tal associação.

Esta revisão sistemática foi elaborada com o objetivo de avaliar a associação entre a DC e a presença de complicações do diabetes, como retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica, cetoacidose, hipoglicemia, síndrome coronariana aguda e aterosclerose subclínica em pacientes diabéticos tipo 1 a partir da análise de diferentes estudos encontrados na literatura.

## MÉTODOS

### Estratégia de busca

Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed e *Web of Science*, utilizando-se o *Medical Subject Headings* (MeSH) para definir os descritores, e nas bases de dados SciELO e LILACS, utilizando-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para definir os descritores.

A seleção dos artigos no PubMed e *Web of Science* foi feita utilizando os descritores “*diabetes mellitus, type 1*”, “*diabetes mellitus, insulin-dependent*”, “*diabetes mellitus, insulinindependent*”, “*insulin-dependent diabetes mellitus*”, “*diabetes mellitus, insulin-dependent, 1*”, “*diabetes mellitus, juvenile-onset*”, “*diabetes mellitus, juvenileonset*”, “*juvenile-onset diabetes mellitus*”, “*type 1 diabetes mellitus*”, “*diabetes mellitus, sudden-onset*”, “*diabetes mellitus, suddenonset*”, “*mellitus, sudden-onset diabetes*”, “*sudden-onset diabetes mellitus*”, “*IDDM*”, “*insulin-dependent diabetes mellitus 1*”, “*insulindependent diabetes mellitus 1*”, “*juvenile-onset, diabetes*”, “*diabetes, juvenile-onset*”, “*juvenileonset diabetes*”, “*diabetes mellitus, brittle*”, “*diabetes mellitus, ketosis-prone*”, “*diabetes mellitus, ketosisprone*”, “*ketosis-prone diabetes mellitus*”, “*diabetes, autoimmune*”, “*autoimmune diabetes*” em combinação com o descritor “*celiacdisease*”, “*disease, celiac*”, “*glutenenteropathy*”, “*enteropathies, gluten*”, “*enteropathy, gluten*”, “*gluten enteropathies*”, “*gluten-sensitiveenteropathy*”, “*enteropathies, gluten-sensitive*”, “*enteropathy, gluten-sensitive*”, “*glutensensitiveenteropathy*”, “*gluten-sensitiveenteropathies*”, “*sprue, celiac*”, “*sprue, nontropical*”, “*no ntropicalsprue*”, “*celiacsprue*” e “*sprue*”, utilizando-se o conector “AND” entre os termos.

A seleção dos artigos na SciELO e LILACS foi feita utilizando os descritores “*diabetes mellitus tipo 1*”, “*diabetes mellitus instável*”, “*diabetes mellitus insulinodependente*”, “*diabetes mellitus insulino-dependente*”, “*diabetes mellitus dependente de insulina*”, “*diabetes mellitus de início na juventude*”, “*diabetes mellitus com tendência à cetose*”, “*DMID*”, “*diabetes autoimune*” e “*diabetes mellitus de início súbito*” em combinação com os descritores “*doença celíaca*”, “*esteareia*”, “*enteropatia glúten induzida*”, “*espru celíaco*” e “*espru não tropical*”, utilizando-se o conector “AND” entre os termos.

### Critérios de elegibilidade

Foram estabelecidos como critérios de elegibilidade: estudos observacionais originais, redigidos em português, inglês ou espanhol, que avaliassem a associação entre a DC e a presença de complicações do diabetes em pacientes com DM1, por meio da comparação de pacientes diabéticos tipo 1 com DC com o grupo controle de pacientes diabéticos tipo 1 sem DC.



## Seleção dos artigos

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas, ambas feitas por duas pessoas. Na primeira etapa, os artigos foram identificados de acordo com os critérios de busca e os artigos repetidos foram excluídos, e foi realizada uma leitura do título e do resumo dos artigos a fim de incluir apenas artigos que atendem aos critérios de elegibilidade. Na segunda etapa, os artigos selecionados na primeira etapa foram lidos na íntegra, para avaliar a inclusão dos mesmos no estudo de acordo com os critérios de elegibilidade. Então, foi construído um fluxograma de seleção dos artigos.

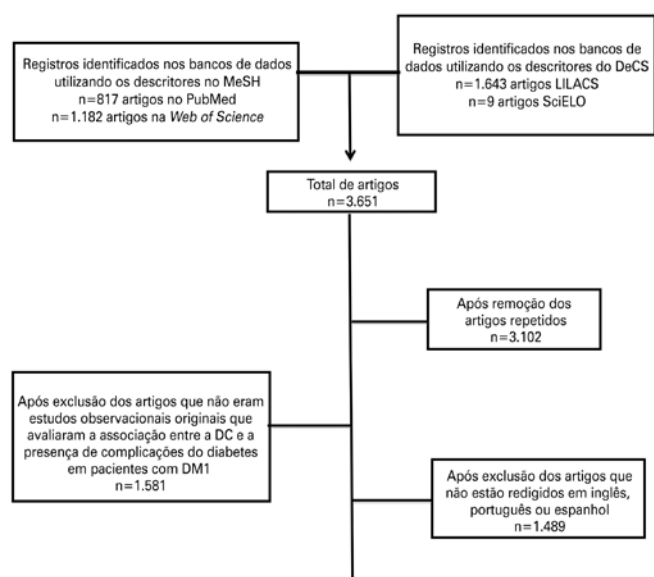
## Extração de dados dos artigos

Os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura analítica integral para extração e análise das seguintes variáveis de interesse: número de pacientes diabéticos com DC, número de indivíduos do grupo controle, faixa etária dos pacientes diabéticos com DC e do grupo controle, desenho do estudo, tempo de acompanhamento dos pacientes, critério utilizado para diagnóstico da DC, resultado obtido e complicação do diabetes avaliada no estudo.

## RESULTADOS

A partir dos descritores, o processo de busca nas bases de dados resultou em um total de 3.651 artigos. Após a eliminação dos repetidos e daqueles que não se adequaram aos critérios de elegibilidade, 13 artigos foram incluídos no estudo (Figura 1).

As características dos estudos selecionados estão apresentadas na tabela 1. Os estudos que estavam em conformidade com os critérios de elegibilidade foram publicados entre o ano de



**Figura 1.** Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão segundo os critérios de elegibilidade empregados no estudo. DM1: diabetes mellitus tipo 1; DC: doença celíaca.

2000 e 2015. O número amostral do grupo caso variou de 13 a 5.581 pacientes, enquanto que o do grupo controle variou de 26 a 50.933 pacientes. Os tipos de complicações em pacientes diabéticos tipo 1 que apresentam DC avaliados pelos estudos foram variados, com predomínio da nefropatia (34,8%) e retinopatia (26,1%), seguidas por hipoglicemia grave (13,0%), níveis reduzidos de HDL-colesterol (8,7%), aterosclerose subclínica (4,3%), doença cardiovascular (4,3%), neuropatia periférica (4,3%) e cetoacidose (4,3%).

Os pacientes incluídos nos estudos avaliados apresentaram faixa etária bastante ampla, variando de 1,8 a 66 anos no grupo caso, e de 2,3 a 64 anos no grupo controle, sendo que 38,5% dos estudos analisaram crianças e adultos, 30,8% apenas crianças e 30,8% apenas adultos. A maioria dos estudos apresentou desenho transversal (61,5%) e o restante (38,5%), desenho longitudinal retrospectivo. O diagnóstico da DC nos estudos foi realizado por meio da coleta de amostra de sangue, seguida da avaliação da presença de anticorpo anti gliadina (AGA), anticorpo anti endomísio (EMA), anticorpo antitransglutaminase tecidual (tTGA) e confirmação por biópsia intestinal, sendo que 53,85% dos estudos realizaram o diagnóstico por meio de autoanticorpos e biópsia, 38,46% por meio apenas de biópsia e 7,7% por meio apenas de autoanticorpos.

Os resultados dos estudos que avaliaram a associação entre a DC e a presença de complicações do diabetes em pacientes com DM1 estão apresentados na tabela 2. Todos os estudos encontraram associação entre a DC e níveis reduzidos de HDL-colesterol, doença cardiovascular, aterosclerose subclínica e neuropatia periférica. Com relação à retinopatia, nefropatia e hipoglicemia, 50%, 37,5% e 33,3% dos estudos encontraram associação, respectivamente, enquanto que nenhum estudo encontrou associação entre a DC e a cetoacidose.

## DISCUSSÃO

Como a prevalência de DC em pacientes com DM1 é elevada e, muitas vezes, a doença é assintomática,<sup>(6)</sup> o reconhecimento de que a DC pode aumentar o risco de complicações nos pacientes com DM1 apresenta grande relevância, já que o diagnóstico e o tratamento adequados da DC podem contribuir para reduzir o risco de complicações do diabetes, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica do diabetes que afeta 20 a 30% das pessoas com DM1, sendo responsável por aproximadamente metade dos novos casos de insuficiência renal nos indivíduos em diálise.<sup>(10)</sup> Segundo Rohrer et al.,<sup>(11)</sup> a ND é uma complicação presente em pacientes com DM1, e sua presença tem sido relatada mais precocemente na presença de DC. O tempo do diabetes também influenciou no aparecimento da ND, a qual surgiu após 24,1 anos de duração de diabetes em 25% dos pacientes com DC, comparado com 30,2 anos de duração de diabetes em 25% dos pacientes sem DC. O risco para ND foi maior em pacientes com DM1 e DC, quando comparado com aqueles sem DC. Mollazadegan et al.<sup>(12)</sup> encontraram aumento de risco de ND nos primeiros 10 anos após o diagnóstico de DC. Além disso, foi observado que a

**Tabela 1.** Características dos estudos que avaliaram a associação entre a doença celíaca (DC) e complicações do diabetes em pacientes diabéticos tipo 1 (DM1)

Autor	Número de pacientes com DM1 e DC	Número de indivíduos do GC	Faixa etária dos pacientes com DM1 e DC (anos)	Faixa etária do GC (anos)	Desenho do estudo	Critério utilizado para diagnóstico da DC	Complicações do diabetes
Mohn et al. <sup>(26)</sup>	18	26	1,8-21,9	2,3-22	Longitudinal retrospectivo	AGA, EMA e biópsia intestinal	Hipoglicemia grave
Simmons et al. <sup>(19)</sup>	35	63	10±3,0	10±3,0	Transversal	AGA, EMA, tTGA e biópsia intestinal	Hipoglicemia grave e nefropatia
Malalasekera et al. <sup>(20)</sup>	21	38	5-18	5-18	Transversal	AGA, tTGA e biópsia intestinal	Nefropatia
Leeds et al. <sup>(13)</sup>	33	967	>16	>16	Transversal	Biópsia intestinal	Retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica, níveis reduzidos de colesterol HDL
Picarelli et al. <sup>(17)</sup>	13	81	25-66	27-64	Transversal	EMA, tTGA e biópsia intestinal	Retinopatia e nefropatia
Pitocco et al. <sup>(30)</sup>	30	30	39±9	36±8	Transversal	AGA, EMA, tTGA, e biópsia intestinal	Aterosclerose subclínica
Frohlich-Reiterer et al. <sup>(18)</sup>	411	17.661	<20	<20	Transversal	AGA, EMA, tTGA, e biópsia intestinal	Hipoglicemia grave, cetoacidose, retinopatia e nefropatia
Bakker et al. <sup>(1)</sup>	31	46	41-57	35-61	Transversal	tTGA	Retinopatia e nefropatia
Mollazadegan et al. <sup>(22)</sup>	947	4.566	≤30	≤30	Longitudinal retrospectivo	Biópsia intestinal	Retinopatia
Mollazadegan et al. <sup>(31)</sup>	960	4.698	≤30	≤30	Longitudinal retrospectivo	Biópsia intestinal	Doença cardiovascular
Jessup et al. <sup>(27)</sup>	13	312	10,3±4,3	15±3,5	Transversal	Biópsia intestinal	Níveis reduzidos de colesterol HDL
Mollazadegan et al. <sup>(12)</sup>	954	4.579	≤30	≤30	Longitudinal retrospectivo	Biópsia intestinal	Nefropatia
Rohrer et al. <sup>(11)</sup>	5.581	50.933	19,5	19,5	Longitudinal retrospectivo	AGA, EMA, tTGA e biópsia intestinal	Retinopatia e nefropatia

AGA: anticorpo antigliadina; EMA: anticorpo antiendomísio; tTGA: anticorpo antitransglutaminase tecidual; HDL: lipoproteína de alta densidade.

DC pode aumentar o risco de doença renal terminal em pacientes com DM1 nos primeiros 10 anos após o diagnóstico da DC.

Leeds et al.<sup>(13)</sup> também encontraram maior prevalência de ND nos pacientes com DM1 e DC em comparação com o grupo controle. Esta associação entre a DC e o maior risco de ND nos pacientes com DM1 pode ser explicada pelo fato de que pacientes com DM1 e DC apresentam níveis mais elevados de hemoglobina glicada (HbA1c),<sup>(5,14-16)</sup> refletindo um pior controle glicêmico do que os pacientes com DM1 sem DC, o que resulta em um quadro de hiperglicemia, o qual é um fator importante no desenvolvimento da ND.<sup>(14)</sup> Isto ocorre porque a hiperglicemia crônica resulta na formação de produtos finais de glicosilação avançada, os quais possuem a capacidade de estabelecer ligações cruzadas entre proteínas, alterando sua estrutura e

função na matriz extracelular, na membrana basal e no endotélio, culminando no espessamento das membranas basais glomerulares.<sup>(16)</sup> É importante ressaltar que os estudos realizados por Rohrer et al.<sup>(11)</sup> e Mollazadegan et al.,<sup>(12)</sup> são longitudinais retrospectivos, e incluíram um grande número de pacientes (5.585 no grupo caso e 50.933 no GC; e 954 no grupo caso e 4.579 no GC, respectivamente).

Picarelli et al.,<sup>(17)</sup> Frohlich-Reiterer,<sup>(18)</sup> Simmons et al.<sup>(19)</sup> e Bakker et al.<sup>(1)</sup> não encontraram diferenças significativas na prevalência de nefropatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC, enquanto que Malalasekera et al.,<sup>(20)</sup> verificaram que pacientes com DM1 e DC apresentaram menores níveis de albuminúria do que o GC. No entanto, todos estes estudos são transversais e, com exceção do estudo realizado por Frohlich-Reiterer et al.,<sup>(18)</sup>

**Tabela 2.** Resultados dos estudos que avaliaram a associação entre a doença celíaca (DC) e a presença de complicações do diabetes em pacientes diabéticos tipo 1 (DM1)

Complicação	Autor/ano	Resultado obtido
Retinopatia	Rohrer et al. <sup>(11)</sup>	O risco ajustado para retinopatia foi maior em pacientes com DM1 e DC em comparação com o GC [OR=1,263 (1,078-1,481)]. A retinopatia ocorreu mais cedo na presença de DC, tendo surgido na idade de 26,7 anos (23,7-30,2) em 25% dos pacientes com DC comparada com a idade de 33,7 anos (33,2-34,4) em 25% dos pacientes sem DC. A retinopatia surgiu após 18,6 anos (17,3-20,8) de duração do diabetes em 25% dos pacientes com DC comparada com 23,4 anos (22,8-24,1) de duração do diabetes em 25% dos pacientes sem DC
	Mollazadegan et al. <sup>(22)</sup>	DC não está associada a um aumento de risco de retinopatia nos primeiros 10 anos após o diagnóstico da DC [OR=0,75 (0,55-1,03)], mas está associado a um aumento de risco de retinopatia 10 anos após o diagnóstico da DC [OR=2,87 (2,06, 4,02)]
	Leeds et al. <sup>(13)</sup>	A prevalência de retinopatia é maior em indivíduos com DM1 e DC do que no GC (58,3% vs. 25%; p=0,02)
	Picarelli et al. <sup>(17)</sup>	Retinopatia proliferativa foi observada em 53,1% dos pacientes com DM1, enquanto que nenhum dos pacientes com DM1 e DC apresentou retinopatia (p=0,0002)
	Frohlich-Reiterer et al. <sup>(18)</sup>	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de retinopatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC
	Bakker et al. <sup>(1)</sup>	A prevalência de retinopatia foi significativamente menor em pacientes com DM1 e DC em comparação com GC pareado (38,7 vs. 67,4%; p<0,05)
Nefropatia	Rohrer et al. <sup>(11)</sup>	O risco ajustado para nefropatia foi maior em pacientes com DM1 e DC em comparação com o GC [OR=1,359 (1,228-1,504)]. A nefropatia ocorreu mais cedo na presença de DC, tendo surgido na idade de 32,8 anos (29,7-42,5) em 25% dos pacientes com DC comparada com a idade de 42,4 anos (41,4-43,3) em 25% dos pacientes sem DC. A nefropatia surgiu após 24,1 anos (19,6-34,5) de duração de diabetes em 25% dos pacientes com DC comparado com 30,2 anos (29,6-30,9) de duração de diabetes em 25% dos pacientes sem DC
	Mollazadegan et al. <sup>(12)</sup>	O risco de nefropatia foi maior nos pacientes com DM1 e DC do que no GC nos primeiros 10 anos após o diagnóstico da DC [OR=1,31 (0,80-2,14)] e 10 anos após o diagnóstico da DC [OR=2,03 (1,08-3,79)]. O risco de doença renal terminal foi maior nos pacientes com DM1 e DC do que no GC nos primeiros 10 anos após o diagnóstico da DC [OR=2,54 (0,45-14,2)]
	Leeds et al. <sup>(13)</sup>	A prevalência de nefropatia foi maior nos pacientes com DM1 e DC do que no GC (41,6% vs. 4,2%; p=0,009)
	Picarelli et al. <sup>(17)</sup>	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de nefropatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC
	Frohlich-Reiterer et al. <sup>(18)</sup>	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de nefropatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC
	Simmons et al. <sup>(19)</sup>	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de nefropatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC
	Bakker et al. <sup>(1)</sup>	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de nefropatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC
	Malalasekera et al. <sup>(20)</sup>	Pacientes com DM1 e DC apresentaram níveis menores de albuminúria do que o GC (p=0,04)
Neuropatia Periférica	Leeds et al. <sup>(13)</sup>	Pacientes com DM1 e DC apresentaram maior prevalência de neuropatia periférica do que o GC (41,6% vs. 16,6%; p=0,11).
Hipoglicemia grave	Frohlich-Reiterer et al. <sup>(18)</sup>	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de hipoglicemia grave entre pacientes com DM1 e DC e o GC
	Mohn et al. <sup>(26)</sup>	Os pacientes com DM1 e DC apresentaram maior prevalência de episódios de hipoglicemia grave do que o GC (4,5±4 vs. 2,0±2,2 episódios/mês, p=0,01)
	Simmons et al. <sup>(19)</sup>	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de hipoglicemia grave entre pacientes com DM1 e DC e o GC
Níveis reduzidos de colesterol	Jessup et al. <sup>(27)</sup>	Foram observados menores níveis de colesterol HDL em pacientes com DM1 e DC em comparação com o GC [62,20 (60,58-63,83) vs. 51,39 (42,79-60,00); p=0,017]
	Leeds et al. <sup>(13)</sup>	Pacientes com DM1 e DC apresentaram níveis menores de colesterol HDL do que o GC [1,1 (0,6) vs. 1,56 (0,8); p=0,017]
Aterosclerose subclínica	Pitocco et al. <sup>(30)</sup>	Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de PCRus entre pacientes com DM1 e DC e o GC. A espessura da c-IMT foi maior nos pacientes com DM1 e DC do que no GC (0,61±0,16 vs. 0,48±0,11; p=0,006).
Doença cardiovascular	Mollazadegan et al. <sup>(31)</sup>	O risco de doença cardiovascular foi maior nos pacientes com DM1 com menos de 10 anos de diagnóstico de DC [OR=1,70 (0,71-4,07)] e nos pacientes com DM1 com mais de 10 anos de diagnóstico de DC [OR=2,22 (0,86-5,78)] em comparação com o GC
Cetoacidose	Frohlich-Reiterer et al. <sup>(18)</sup>	Não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de cetoacidose entre pacientes com DM1 e DC e o GC

GC: Grupo Controle; OR: razão de chace; HDL: lipoproteína de alta densidade; PCRus: proteína C reativa ultrasensível; c-IMT: camada íntima média.

o tamanho amostral foi pequeno, o que consiste em limitações importantes destes estudos.

As evidências sobre o papel da hiperglicemia crônica no desenvolvimento das complicações do diabetes também incluem estudos retrospectivos que correlacionam o desenvolvimento e a progressão de retinopatia com o mau controle glicêmico.<sup>(21)</sup> Rohrer et al.<sup>(11)</sup> demonstraram a presença mais precoce de retinopatia nos pacientes com DM1 na presença de DC e também verificaram que o tempo de diabetes influencia no aparecimento da retinopatia, a qual surgiu após 18,6 anos de duração do diabetes em 25% dos pacientes com DC, comparada com 23,4 anos de duração do diabetes em 25% dos pacientes sem DC.

Foi verificado por Mollazadegan et al.<sup>(22)</sup> que a DC está associada a um aumento de risco de retinopatia 10 anos após o diagnóstico da DC, e Leeds et al.<sup>(13)</sup> demonstraram maior prevalência de retinopatia nos pacientes com DM1 e DC em comparação com o GC. Como comentado anteriormente, os estudos realizados por Rohrer et al.<sup>(11)</sup> e Mollazadegan et al.<sup>(22)</sup> são longitudinais retrospectivos e apresentaram grande tamanho amostral, os quais consistem em pontos positivos importantes destes estudos. Alguns autores, entretanto, encontraram resultados que não apontam a retinopatia como uma complicação existente em pacientes com DM1 e DC, como Frohlich-Reiterer et al.,<sup>(18)</sup> que não encontraram diferenças significativas na prevalência de retinopatia entre pacientes com DM1 e DC e o GC, e Picarelli et al.<sup>(17)</sup> e Bakker et al.,<sup>(1)</sup> que relataram uma menor prevalência de retinopatia nos pacientes com DM1 e DC, em comparação com o GC. No entanto, estes estudos são transversais e há a possibilidade de que os pacientes com DM1 e DC estivessem recebendo uma dieta isenta de glúten, favorecendo o melhor controle metabólico e, consequentemente, a diminuição da glicemia.<sup>(14)</sup>

A neuropatia periférica é uma das mais importantes complicações do diabetes, assim como a nefropatia e a retinopatia.<sup>(23)</sup> Em um estudo transversal, Leeds et al.<sup>(13)</sup> revelaram maior prevalência de neuropatia periférica nos pacientes com DM1 e DC em comparação com o GC. Isto ocorre devido ao estado hiperglicêmico, resultante do pior controle glicêmico presente nos pacientes com DM1 e DC, que não seguem uma dieta isenta de glúten,<sup>(24)</sup> propiciando a entrada excessiva de glicose nas células dos tecidos neuronal e endotelial, cujo transporte para o meio intracelular independe de insulina, favorecendo o acúmulo de sorbitol e frutose no meio intracelular, fator importante para causar hipertonicidade intracelular, influxo de água e lesão celular, com consequente alteração na condução dos impulsos nervosos.<sup>(25)</sup>

Em um estudo longitudinal retrospectivo realizado por Mohn et al.,<sup>(26)</sup> foi demonstrado que os pacientes com DM1 e DC apresentaram maior prevalência de episódios de hipoglicemia grave do que o GC. A presença de DC em pacientes diabéticos pode interferir na absorção de nutrientes do paciente, uma vez que é uma desordem crônica intestinal causada pela hipersensibilidade ao glúten presente no trigo, centeio e cevada. Há o desenvolvimento de enteropatia inflamatória com hiperplasia de criptas e atrofia de vilosidades intestinais, culminando na má absorção dos alimentos.<sup>(5)</sup> No entanto, Frohlich-Reiterer et al.<sup>(18)</sup> e Simmons et al.<sup>(19)</sup> não encontraram diferenças significativas na prevalência de hipoglicemia grave entre pacientes com DM1 e

DC e o GC. A razão para isto pode ser a presença de mucosa intestinal que ainda não tenha sido danificada o suficiente para provocar sintomas de má absorção e consequente quadro de hipoglicemia.<sup>(5)</sup>

Frohlich-Reiterer et al.<sup>(18)</sup> não encontraram diferenças significativas na prevalência de cetoadicose entre pacientes com DM1 e DC e o GC. O risco de cetoadicose tem sido associado a um maior tempo de doença e ao mau controle glicêmico,<sup>(16)</sup> havendo a possibilidade de que os pacientes nestes estudos estivessem recebendo uma dieta isenta em glúten e que os mesmos fossem crianças e jovens com idade inferior a 20 anos, fator que explica um menor tempo de doença nestes pacientes, o que pode ser uma explicação para a ausência de associação entre a DC e a cetoadicose.

Com relação ao risco cardiovascular, Jessup et al.<sup>(27)</sup> e Leeds et al.<sup>(13)</sup> verificaram menores níveis de HDL-colesterol em pacientes com DM1 e DC em comparação com aqueles com apenas DM1, o qual consiste em um importante fator de risco cardiovascular, pois o HDL possui a habilidade de realizar o transporte reverso do colesterol, removendo-o das células e transportando-o para o fígado para posterior excreção. Além disso, o HDL previne a oxidação e agregação das partículas de LDL na parede arterial, diminuindo o potencial aterogênico dessa lipoproteína.<sup>(28)</sup> Com menores níveis de HDL-colesterol, todo este processo fica menos ativo, propiciando aumento do risco cardiovascular. A associação entre menores níveis de HDL-colesterol e a DC nos pacientes com DM1 pode ser devida a menores níveis de Apo-A1 intestinal, decorrente da enteropatia causada pela ingestão de glúten,<sup>(27)</sup> o qual provoca atrofia das células intestinais, que são responsáveis pela síntese de Apo-A1 intestinal, que, além de ser um dos principais constituintes do HDL-colesterol, também participa do transporte reverso do colesterol.<sup>(29)</sup> Além disto, foi verificado que os níveis de HDL melhoram depois de vários meses de uma dieta isenta de glúten.<sup>(19)</sup>

Pitocco et al.<sup>(30)</sup> observaram que a espessura da camada íntima-média (c-IMT) foi maior no grupo com DM1 e DC, indicando a presença de aterosclerose subclínica mais grave nos pacientes com DM1 e DC, e Mollazadegan et al.<sup>(31)</sup> observaram que o risco de doença cardiovascular foi maior nos pacientes com DM1 com menos de 10 anos de diagnóstico de DC e nos pacientes com DM1 com mais de 10 anos de diagnóstico de DC em comparação com o GC. Isto ocorre porque pacientes com DC apresentam pior controle glicêmico, favorecendo um estado de hiperglicemia crônica, resultando na formação de produtos finais de glicosilação avançada,<sup>(21)</sup> os quais podem causar dano tecidual direto,<sup>(32)</sup> sendo responsáveis pelo desenvolvimento de doença vascular aterosclerótica que afeta as artérias coronárias, favorecendo o aparecimento de doença cardiovascular.<sup>(33)</sup> Além disso, os níveis reduzidos de colesterol HDL também estão relacionados com importante aumento do desenvolvimento de aterosclerose e de doença cardiovascular.<sup>(34)</sup>

## CONCLUSÃO

Foi observada uma associação entre a doença celíaca e a presença de complicações do diabetes em pacientes com diabetes

mellitus tipo 1. Portanto, a presença de doença celíaca possivelmente constitui fator de associação importante para as complicações do diabetes, como nefropatia, retinopatia, neuropatia periférica, hipoglicemia grave, níveis menores de HDL-colesterol, aterosclerose subclínica e doença cardiovascular.

Devido à elevada prevalência de doença celíaca em pacientes com diabetes mellitus tipo 1, a qual muitas vezes é assintomática nestes pacientes, é necessário que o rastreamento para a doença celíaca seja realizado o mais cedo possível, a fim de que o tratamento com dieta isenta de glúten seja estabelecido, de modo a proporcionar uma redução no risco de complicações do diabetes nestes pacientes. No entanto, novos estudos longitudinais devem ser realizados para confirmação destas hipóteses.

## REFERÊNCIAS

- Bakker SF, Tushuizen ME, Von-Blomberg ME, Mulder CJ, Simsek S. Type 1 diabetes and celiac disease in adults: glycemic control and diabetic complications. *Acta Diabetol.* 2012; 50(3):319-24.
- Milech A, Angelucci AP, Golbert A, Oliveira JE, Vencio S, organizadores. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016 [Internet]. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica; 2016. [citado 2015 Jun 21]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>
- Silva SH, Assunção Júnior DA, Rodrigues MQ, Figueira MS. Faixa etária predominante de internações por diabetes em crianças no Brasil. In: 12º Congresso Brasileiro de Medicina de Família e Comunidade. 2013 Maio a 2 junho, Belém, PA. p. 76-86. Resumo.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care* [Internet]. 2016[cited 2015 Nov 21];39 (Suppl 1):160. Available from: <http://www.healthmonix.com/ADAWebcastSOC2016/common/files/2016SofC.pdf>
- Gonçalves CB, Silva IN, Tanure MG, Bahia M. Estudo da prevalência da doença celíaca em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1: resultado de 10 anos de acompanhamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(5):375-8.
- Mont-Serrat C, Hoineff C, Meirelles RM, Kupfer R. Diabetes e doenças auto-ímmunes: prevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(9):1461-5.
- Gama e Silva TS, Furlanetto TW. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):122-6.
- Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. Potential coeliac disease in type 1 diabetes mellitus: does a positive antibody lead to increased complications? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(4):378-83.
- Mollazadegan K, Ludvigsson JF. Diabetes: microvascular complications in T1DM1 and coeliac disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(6):320-2. Comment in: *Diabetes Care.* 2015;38(5):801-7.
- Tschiedel B. Complicações crônicas do diabetes. *JBM.* 2014; 102(5):7-12.
- Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, Zimmer KP, Fröhlich-Reiterer E, Scheuing N, Marg W, Stern M, Kapellen TM, Hauffa BP, Wölflle J, Holl RW; DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes and celiac disease: a multicenter longitudinal analysis of 56,514 patients from the German-Austrian DPV Database. *Diabetes Care.* 2015;38(5):801-7.
- Mollazadegan K, Foreed M, Lundberg S, Ludvigsson J, Ekblom A, Montgomery SM, et al. Risk of renal disease in patients with both type 1 diabetes and coeliac disease. *Diabetologia.* 2014;57(7):1339-45.
- Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2158-63.
- Remes-Troche JM, Rios-Vaca A, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Andrade-Zarate V, Rodrigues-Vallejo F, et al. High prevalence of celiac disease in Mexican mestizo adults with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(5):460-5.
- Saukkonen T, Vaisanen S, Aklerblom HK, Savilahti E; Childhood Diabetes in Finland Study Group. Coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: a study of growth, glycaemic control, and experiences of families. *Acta Paediatr.* 2002;91(3): 297-302.
- Al-Agha AE, Alafif M, Abd-Elhameed IA. Glycemic control, complications, and associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes in Jeddah, Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2015;36(1):26-31.
- Picarelli A, Di Tola MD, Sabbatella L, Mercuri V, Pietrobono D, Bassotti G, et al. Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: endothelial dysfunction. *Acta Diabetol.* 2011;50(4):497-503.
- Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, Schober E, Kordonouri O, Pozza SB, Holl RW; Diabetes Patienten Verlaufsdokumentationssystem-Wiss Study Group. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr.* 2011;158(4):589-93.
- Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, Rewers M, Taylor J, Emery LM, et al. Impact of celiac autoimmunity on children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2007;150(5):461-6.
- Malalasekera V, Cameron F, Grixti E, Thomas MC. Potential reno-protective effects of a gluten-free diet in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(5):798-800.
- Castro E. O papel dos produtos finais de glicosilação avançada na nefropatia diabética. *Arq Med.* 2011;25(1):27-37.
- Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care.* 2013;36(2):316-21.
- Corrêa ZM, Eagle R Jr. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(3):410-4.
- Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, Dunger DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care.* 2002;25(7):1117-22.
- Ferreira LT, Saviolli IH, Valenti VE, Abreu LC. Diabetes mellitus: hiperglicêmica crônica e suas complicações. *Arq Bras Ciênc Saúde* [Internet]. 2011[citado 2015 jun 21];36(3):182-8. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1983-2451/2011/v36n3/a2664.pdf>
- Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O, et al. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(1):37-40.
- Jessup AB, Law JR, Spagnoli A. Are HDL levels lower in children with type 1 diabetes and concurrent celiac disease compared with children with type 1 diabetes only? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(11-12):1213-6.
- Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):301-8.
- Las Casas FB, Santos LF, Thomazi MC, Silva NJ, Bussadori PF, Lanza e Passos R, et al. Avaliação do risco coronário: importância das apolipoproteínas. *Arq Bras Med.* 2007;64:182-9.

30. Pitocco D, Giubilato S, Martini F, Zaccardi F, Pazzano V, Manto A, et al. Combined atherogenic effects of celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):531-5.
31. Mollazadegan K, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Long-term coeliac disease influences risk of death in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med*. 2013;274(3):273-80.
32. Schaan BD, Portal VL. Fisiopatologia da doença cardiovascular no diabetes. *Rev Soc Cardiol Rio Grande do Sul [Internet]*. 2004 [citada 2015 Dez 21];13(3):1-5. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2004/03/artigo07.pdf>
33. Barbosa JH, Oliveira SL, Seara LT. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. *Rev Nutr*. 2009; 22(1):113-24.
34. Ineu ML, Manenti E, Costa JL, Moriguchi E. Manejo da HDL: avanços recentes e perspectiva além da redução de LDL. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(6):718-24.

# Estratégias interdisciplinares na abordagem do risco cardiovascular para combate à obesidade infantil

## *Combating obesity in childhood through interdisciplinary strategies in the approach to cardiovascular risk*

José Francisco Kerr Saraiva<sup>1</sup>, Tatiana Slonczewski<sup>2</sup>, Isabella Maria Machado Clisnei<sup>1</sup>

Recebido da Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil

### RESUMO

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade no Brasil. Geralmente, manifesta-se na vida adulta, porém estudos demonstram que é na infância que o processo da aterosclerose inicia-se silenciosamente e acentua-se nos jovens expostos prematuramente aos fatores de risco. Neste sentido, a abordagem do assunto nesta fase da vida objetiva promover ações interdisciplinares com crianças e adolescentes, visando sensibilizá-los e promover sua autonomia para ações para redução da obesidade, do *diabetes mellitus* e do risco cardiovascular. A adoção de ações estratégicas para enfrentamento das doenças não transmissíveis no Brasil (2011-2022), como adoção de hábitos alimentares saudáveis, ampliação das atividades físicas e redução de outros fatores de risco, com atividades voltadas ao público infantil/adolescente, deve se dar conforme condições de compreensão e participação, e equivale a multiplicadores da saúde nos contextos escolar/intrafamiliar.

**Descritores:** Obesidade pediátrica/prevenção & controle; Estilo de vida sedentário; Doenças cardiovasculares; Adaptação psicológica; Fatores de risco

### ABSTRACT

The cardiovascular disease is the leading cause of death in Brazil. It is generally manifested in adult life, but there are studies demonstrating that it is in childhood that the atherosclerosis process begins silently, and enhances in young people that are prematurely exposed to risk factors. Thus, the approach of this

subject at this phase of life aims at promoting interdisciplinary actions with children and adolescents, and at sensitizing them and promoting their autonomy for actions to reduce obesity, diabetes mellitus, and cardiovascular risks. The adoption of strategic actions to face non-communicable diseases in Brazil (2011-2022), such as having healthy feeding habits, increasing physical activities, and reducing other risk factors, with activities focused on children/adolescents, should take place according to the comprehension and participation conditions, and equals health multipliers in school/intrafamiliar contexts.

**Keywords:** Pediatric obesity/prevention & control; Sedentary lifestyle; Cardiovascular diseases; Adaptation, psychological; Risk factors

### INTRODUÇÃO

Na população pediátrica, é consenso que a obesidade infantil aumenta de forma significativa em vários países do mundo. De acordo com relatos da Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência tem crescido em torno de 10 a 40% nos países europeus nos últimos 10 anos. Nos Estados Unidos, a obesidade infantil triplicou nos últimos 30 anos. Em crianças de 6 a 11 anos, a prevalência passou de 6,5%, em 1980, para 19,6%, em 2008; nos adolescentes entre 12 e 19 anos, aumentou de 5,0 para 18,1%.<sup>(1)</sup>

O primeiro ano de vida, entre 5 e 6 anos e a adolescência são as faixas etárias em que a obesidade ocorre mais frequentemente. A comparação de aumento de peso em adolescentes de 10 a 16 anos em 34 países encontrou prevalências variando de 5,1 a 25,4%. Estudo brasileiro encontrou prevalência de 14,7%, superior às encontradas em 22 dos 34 países do estudo anterior.<sup>(2)</sup> A exposição a fatores de risco cardiovasculares cada vez mais precocemente nas sociedades modernas tem levado a um impacto desfavorável na saúde da população jovem, particularmente em crianças e adolescentes.

As doenças cardiovasculares são associadas a quatro fatores de risco principais: consumo de tabaco, uso abusivo do álcool, hábitos sedentários e alimentação inadequada. Estes fatores geram, na maior parte das vezes, excesso de peso que, por sua vez aumenta significativamente o risco de hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e doença aterosclerótica. Ressalte-se que o impacto dos fatores de risco para a DCV atinge de sobremaneira populações de jovens cujas famílias tem menores renda e escolaridade.

1. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

2. Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 21/03/2017 – Data de aceite: 23/03/2017

Conflito de interesses: não há.

#### Endereço para correspondência:

Isabella Maria Machado Clisnei  
Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
Avenida John Boyd Dunlop, s/n – Jd. Ipaussurama  
CEP: 13060-904 – Campinas, SP, Brasil  
Tel.: (19) 3343-7000 – E-mail: machados.isa@hotmail.com

Dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) apontam para uma maior prevalência de sobrepeso e obesidade, bem como menor dedicação a atividades físicas em jovens oriundos de famílias de baixa renda e escolaridade, aumentando a vulnerabilidade desta população.<sup>(3)</sup> O estudo PDAY (*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study*) foi concebido para avaliar o impacto dos fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), na extensão da aterosclerose, em crianças e adolescentes. Trata-se de um estudo multicêntrico, que envolveu adolescentes e adultos jovens, entre 15 e 35 anos, que morreram por causas acidentais.<sup>(4)</sup> Os achados demonstraram correlação direta e positiva entre a prevalência dos fatores de risco e a extensão da aterosclerose, em aorta abdominal e artérias coronárias. Quanto maiores a concentração plasmática do colesterol não lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e redução do HDL-c, maior a extensão de estrias gordurosas e placa fibrosa em artérias coronárias e aorta abdominal. Esta correlação positiva foi observada para outros fatores de risco, como obesidade, hipertensão, tabagismo, hiperglicemia e idade. Este estudo confirmou as observações prévias de que a aterosclerose inicia-se na infância e progride na adolescência e vida adulta; tal progressão depende da presença dos fatores de risco clássicos.

Por volta de 30 anos de idade, de acordo com o PDAY, jovens adultos já apresentavam aterosclerose coronariana avançada, com placas calcificadas e não calcificadas, vulneráveis e com risco maior de ruptura.<sup>(4)</sup> O fenômeno de trilha, ou *tracking*, é a manutenção dos níveis de um determinado fator de risco ao longo do tempo. A maioria dos fatores de risco para DAC apresenta *tracking* leve a moderado, que aumenta quando os fatores são considerados em conjunto, formando um perfil de risco. Em suma, a correlação entre os níveis de fatores de risco na infância e sua persistência na idade adulta, mesmo moderada, reforça a necessidade de adoção de medidas de prevenção já nesta faixa etária.<sup>(5)</sup>

A prevalência da DCV e o número de mortes têm expectativa de aumento substancial no futuro, devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, encontrando-se o Brasil entre os países em franca transição epidemiológica.<sup>(2)</sup> Em conjunto com as transições econômicas, e as resultantes mudanças do comportamento e dos fatores de risco ocupacionais e ambientais, vê-se a importância de abordar a população pediátrica em questão, sobretudo por ela estar demasiadamente exposta a tais riscos.<sup>(6)</sup> Dados do ELSA (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto), realizado em mais de 15 mil funcionários de serviços públicos universitários no Brasil, mostraram elevadas taxas de fatores de risco para a DCV nesta população.<sup>(7)</sup>

A alta prevalência das DCV na população brasileira justifica este trabalho, devido ao alto impacto social e financeiro que este grupo de doenças determina na população. Sua prevenção muda o perfil da saúde brasileira, em médio e longo prazo.<sup>(8)</sup> Desta maneira, faz-se necessário um conjunto de ações que tenham por objetivo deter o crescimento exponencial da mortalidade pelas DCV no Brasil.

Tais ações resumem-se à intervenção, por meio da educação ao incentivo dos chamados 'hábitos saudáveis': dietas universal-

mente reconhecidas como saudáveis (ricas em frutas, vegetais e fibras, e pobres em sal, gorduras e calorias), prática de atividade física regular, e ações de prevenção do tabagismo, álcool e drogas, por meio de intervenções interdisciplinares, em uma abordagem universal do indivíduo, buscando seu bem-estar biopsicossocial. A prevenção do consumo do tabaco e do uso nocivo do álcool, e a estimulação à alimentação saudável e às atividades físicas são ferramentas fundamentais para a redução do risco de DCV no Brasil.<sup>(9)</sup>

Atualmente, é consenso que os melhores resultados na redução do risco cardiovascular têm sido obtidos de intervenções na infância e na adolescência, com o uso de ações e medidas educativas, de cunho multidisciplinar e a nível biopsicossocial, as quais visam à promoção de saúde, objetivo deste programa.<sup>(10)</sup> Espera-se que, com o as ações propostas por meio dos programas de prevenção a obesidade e suas complicações, seja possível ampliar os processos de prevenção com estratégia fundamentada na mudança de hábitos e comportamentos, sem necessidade de investimentos financeiros maiores e com perspectivas ampliadas por meio do efeito multiplicador das crianças e adolescentes com seus parentes ascendentes.

As diretrizes da Política Nacional de Promoção da Saúde, de 2006, por meio da portaria 2.446, do Ministério da Saúde, de 2014,<sup>(11)</sup> e com o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (2011-2022),<sup>(9)</sup> compreende que os riscos para DCV, obesidade e diabetes são atualmente uma preocupação mundial, tanto pelo comprometimento trazido no presente, quanto para a carga sobre a saúde futura de crianças e adolescentes, que podem tornar-se adultos com doenças crônicas e/ou enfrentando morte prematura.

## Epidemiologia e impacto dos fatores de risco para a doença cardiovascular no Brasil e no mundo

A DCV é a principal causa de morbimortalidade no mundo. Dados da OMS apontaram para 58 milhões de mortes por DCV no mundo em 2005, das quais 30% foram atribuídas à DCV ocidental.<sup>(1,12)</sup> Analisando individualmente as doenças associadas à mortalidade no mundo, identifica-se que a hipertensão arterial é a entidade de maior prevalência entre todas as causas de morte, seguida por sedentarismo, tabagismo, elevação das taxas plasmáticas de glicose, excesso de peso e elevações dos níveis de colesterol plasmático.

Tais taxas ocorrem predominantemente nos países em desenvolvimento econômico.<sup>(13)</sup> Os chamados 'fatores de risco tradicionais' para a DCV, como obesidade, hipertensão, sedentarismo etc., concorrem individualmente como os principais contribuidores da etiologia da DCV. Recentemente, outros fatores de risco vêm sendo apontados como preditores importantes para DCV, como antecedentes familiares de doença coronária prematura e, contemporaneamente, marcadores inflamatórios. No Brasil, o espectro das causas de morte não difere dos dados da OMS.

Dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) apontam para a DCV como principal causa de morte. Em 2011, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por 32,52% das causas de morte.<sup>(7)</sup> Deve



ainda ser ressaltado que tanto as organizações governamentais como as não governamentais dedicadas ao estudo do assunto indicam o envelhecimento da população como principal atributo para a pandemia da morbimortalidade da DCV no mundo.<sup>(14)</sup> O aumento de sobrevida, associado à transição epidemiológica ocorrida nas últimas décadas, reduziu a mortalidade pelas doenças infectocontagiosas e cedeu lugar para as doenças não transmissíveis. Isto aconteceu particularmente para as DCV associadas ao envelhecimento da população e às mudanças do estilo de vida.<sup>(6)</sup>

O processo de industrialização trouxe consigo a mudança de hábitos de vida, entre o eles o sedentarismo e o consumo excessivo de gorduras e calorias, características intrínsecas dos produtos alimentícios industrializados; no Brasil, este processo aconteceu de forma semelhante.<sup>(2)</sup> O resultado do binômio sedentarismo-excesso do consumo de calorias é considerado o mais importante fator de risco associado à obesidade. Desta forma, espera-se que medidas preventivas de mudança de estilo de vida possam reduzir a mortalidade pela DCV em 25% até o ano de 2025.<sup>(15)</sup>

### **Obesidade e fatores de risco cardiovascular de aparecimento precoce na infância e na adolescência**

O processo conhecido como transição nutricional baseia-se em grandes alterações do perfil nutricional das populações, secundário tanto a modificações de aumento de aporte dietético como a padrões de gasto energético reduzidos. O complexo de fatores econômicos, demográficos, ambientais e culturais, aos quais as populações são submetidas, responde pelo grau de alteração.<sup>(6)</sup> Porém o grau do impacto destas modificações e suas repercussões na saúde do indivíduo, em diferentes faixas etárias, ainda não estão bem determinados.<sup>(5)</sup>

Na população pediátrica, é consenso que a obesidade infantil aumenta de forma significativa em vários países do mundo. De acordo com relatos da OMS, a prevalência cresce em torno de 10 a 40% nos países europeus nos últimos 10 anos. Nos Estados Unidos, a obesidade infantil triplicou nos últimos 30 anos.

A comparação de aumento de peso em adolescentes de 10 a 16 anos em 34 países encontrou prevalências variando de 5,1 a 25,4%.<sup>(5)</sup> Estudo brasileiro encontrou prevalência de 14,7%, ou seja, superior às encontradas em 22 dos 34 países do estudo anterior.<sup>(8)</sup> As conclusões do estudo Bogalusa apontam a obesidade na infância como um fator de pior prognóstico para a DCV do adulto. No adulto, a obesidade relaciona-se a fatores de risco convencionais ou clássicos, representados principalmente por alterações vasculares, como hipertensão arterial sistêmica, e metabólicas, como hipercolesterolemia, intolerância à glicose e *diabetes mellitus*.<sup>(16)</sup>

Apesar das evidências indicarem que a aterosclerose começa durante a infância e progride durante a adolescência, raramente são observados eventos cardiovasculares associados à obesidade na população pediátrica nesta faixa etária. Entretanto, crianças obesas apresentam maiores níveis de pressão arterial, frequência cardíaca e débito cardíaco comparadas a não obesas.<sup>(10)</sup> Indicadores metabólicos, como lípides séricos, intolerância à glicose e níveis de insulina, elevam-se quando comparados à média.

### **Associação de obesidade e hipertensão arterial**

A associação entre obesidade e hipertensão arterial é conhecida desde 1900. Os estudos clássicos de coortes, como o Muscatine e o Bogalusa,<sup>(17)</sup> indicam que a obesidade é um importante e independente fator de risco para hipertensão. Mostram que a prevalência da hipertensão dobra em adultos jovens e é pelo menos 50% maior nos adultos mais velhos (40 a 64 anos) com excesso de peso, quando comparados com indivíduos com peso normal. O estudo de Framingham<sup>(18)</sup> revela que a elevação de peso associa-se à incidência de hipertensão arterial. A relação entre peso corporal e pressão arterial é verdadeira também para crianças. Nos Estados Unidos, estudo recente<sup>(19)</sup> apontou que a obesidade infantil aumenta em quatro vezes o risco de um adulto tornar-se hipertenso.

Entre os vários fatores de risco para a DCV, a elevação da pressão arterial é avaliada de forma diferente nas populações adulta e infantil. No adulto, valores pressóricos para definir hipertensão foram estabelecidos por associação com prognósticos, ou seja, entre os valores de pressão e as subsequentes morbidades ou mortalidade cardiovasculares. Na criança, isto é mais difícil, porque eventos mórbidos, como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, são raros nesta população. Nas crianças, ao contrário de uma associação com desfechos, a definição de hipertensão é baseada em uma curva de distribuição de medidas em crianças normais, de acordo com variações de idade, sexo e altura.

Estudo realizado no município de Campinas (SP) avaliou o risco cardiovascular de 4.699 crianças e adolescentes.<sup>(20)</sup> Este estudo envolveu 11 escolas públicas de Campinas, provenientes de cinco distritos diferentes. O levantamento foi feito com crianças e adolescentes entre 7 e 18 anos, e mostrou os hábitos alimentares, a frequência de prática de exercício, e o consumo de álcool, tabaco e drogas ilícitas. Também foram realizadas aleatoriamente medidas antropométricas e coleta de colesterol em 2.452 alunos. Os principais achados apontaram para 33% dos jovens na faixa etária entre 7 e 12 anos com sobrepeso e obesidade. Em relação à dieta, 25,89% dos estudantes ingeriam carne uma vez por semana e 37,33% não tinham peixe em suas dietas. Por outro lado, o consumo diário de doces e refrigerantes foi 26,62 e 26,77%, respectivamente. Refeições de *fastfood* uma vez por semana foram relatadas por 25,8%. O estudo relacionou o excesso de peso com a ingestão de doces, refrigerantes, salgadinhos e *fastfood*.<sup>(18)</sup> Esta avaliação apontou também que crianças que frequentam a escola em regime integral apresentaram taxa significativamente menor de sobrepeso e obesidade quando comparadas àquelas em regime parcial, apontando que a criança que permanece mais tempo na escola está mais protegida, do ponto de vista da saúde cardiovascular, do que aquela que fica em casa.

### **Políticas de saúde**

A Assembleia Geral da Organização das Nações Unidas (ONU), em 13 de maio de 2010, na resolução 265, decidiu convocar, para setembro de 2011, em Nova Iorque, uma Reunião de Alto Nível sobre doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), com a participação dos chefes de Estado. Esta foi a terceira vez que a

ONU chamou uma reunião de alto nível para discutir temas de saúde, o que representa uma janela de oportunidade, significando um ponto crucial para o engajamento dos líderes de Estado e Governo, na luta contra as DCNT, bem como para a inserção do tema como fundamental para o alcance das metas dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio – em especial aquelas relativas à redução da pobreza e da desigualdade.

O plano aborda as quatro principais doenças (do aparelho circulatório, câncer, respiratórias crônicas e diabetes) e os fatores de risco (tabagismo, consumo abusivo do álcool, inatividade física, alimentação inadequada e obesidade). O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (2011-2022) define e prioriza as ações e os investimentos necessários para preparar o país para enfrentá-las e detê-las nos próximos 10 anos. Os determinantes sociais das DCNT neste plano<sup>(9)</sup> identificam as desigualdades sociais, as diferenças no acesso aos bens e aos serviços, a baixa escolaridade, as desigualdades no acesso à informação, além dos fatores de risco modificáveis, como tabagismo, consumo de bebida alcoólica, inatividade física e alimentação inadequada, tornando possível sua prevenção.

O delineamento de diretrizes e ações do plano organiza-se em três eixos, dos quais dois deles interessam especialmente à proposição da prevenção de obesidade e seus riscos cardiovasculares em jovens e adolescentes, sendo compreendidos de forma interatuante, a saber: eixo II que compreende promoção da saúde, e eixo III, que trata do (cuidado integral às DCNT).

O eixo II objetiva fomentar iniciativas intersetoriais em âmbito público e privado, visando desencadear intervenções e ações integradas, que possam estimular a adoção de comportamentos e estilos de vida saudáveis pela população ao longo da vida, considerando-se os determinantes e condicionantes sociais e econômicos para enfrentamento das DCNT. Este eixo específico articula-se com a Política Nacional de Promoção da Saúde de 2006, especialmente em suas contribuições que visam à qualidade de vida e à redução de vulnerabilidade e riscos à saúde, com ações prioritárias nos eixos da alimentação saudável, práticas corporais e atividade física, ambiente sustentável, prevenção de uso de tabaco, álcool e drogas, prevenção de violências e cultura da paz.

Inclui-se, no eixo Promoção da Saúde, o Programa Saúde na Escola (PSE), que possibilita a integração de ações de prevenção e promoção da saúde, considerando-se a escola como espaço privilegiado para a promoção do pleno desenvolvimento da população; há ainda o Programa Academia da Saúde, instituído pelo Ministério da Saúde por meio da portaria 719, de 7 de abril de 2011, que visa à construção de espaços físicos para o desenvolvimento de ações de atividade física, lazer e modos de vida saudáveis por profissionais de saúde em conjunto com a comunidade, com a orientação para a prática de atividade física e alimentação saudável, abordando temas da promoção da saúde e prevenção das DCNT.<sup>(10)</sup>

O eixo II contempla a alimentação, relacionando-se especialmente ao incentivo ao aleitamento materno, às medidas de redução do consumo de sódio e às parcerias com o setor produtivo e das indústrias alimentícias como política pública.

O eixo III almeja fortalecer a capacidade de resposta do Sistema Único de Saúde (SUS) ampliando as intervenções diversificadas de prevenção e controle das DCNT que favoreçam uma abordagem integral da saúde da população. Há prioridade para quatro eixos: renocardiovascular, que engloba doença renal, *diabetes mellitus* e hipertensão arterial sistêmica; obesidade; câncer e doenças respiratórias.

Dentre as 12 grandes metas determinadas para o país pelo plano, pelo menos metade delas se relaciona, direta ou indiretamente, à prevenção e à redução dos riscos da obesidade em população infantil e jovem, além da promoção da saúde, por meio de mudanças no comportamento e no estilo de vida (especialmente, por meio de alimentação saudável, prática de atividades físicas frequentes e diminuição de hábitos de risco/nocivos).

Expandindo-se as ações integradas para a prevenção do tabagismo e consumo excessivo de álcool por meio da abordagem integrada junto a crianças e adolescentes, a quase totalidade das metas poderia ser atingida com uma atenção simplificada e resolutive. Para a consecução desse plano, foram estabelecidas diretrizes que devem orientar a definição, ou redefinição, dos instrumentos operacionais que devem implementá-lo, como ações, estratégias, indicadores, metas, programas, projetos e atividades. Foram propostas as seguintes metas nacionais: reduzir a taxa de mortalidade prematura (<70 anos) por DCNT em 2% ao ano; diminuir a prevalência de obesidade em crianças; reduzir a prevalência de obesidade em adolescentes; deter o crescimento da obesidade em adultos; diminuir as prevalências de consumo nocivo de álcool; elevar a prevalência de atividade física no lazer; aumentar o consumo de frutas e hortaliças; reduzir o consumo médio de sal; e diminuir a prevalência de tabagismo.

### Contribuições da atividade física

De acordo com Malta et al., no Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (2011-2022), foram priorizados os quatro principais fatores de risco modificáveis (tabagismo, alimentação inadequada, inatividade física, consumo abusivo de bebidas alcoólicas), que, de maneira combinada, são aqueles que produzem grande parte da carga de DCNT no Brasil, com destaque para as DCV, cânceres, diabetes e doenças respiratórias crônicas.<sup>(15)</sup>

Tal plano articula-se com a Política Nacional de Promoção da Saúde e visa trabalhar, de forma integrada, três eixos: vigilância, monitoramento e avaliação; promoção da saúde; e cuidado integral. Dentre as novas ações para a promoção da saúde, o plano recomenda a implantação do Programa Academia da Saúde; a expansão do Programa Saúde na Escola, que apresenta em seu componente de promoção à saúde o estímulo à prática de atividade física aos educandos e no ambiente escolar; o avanço nas ações regulatórias para enfrentamento dos fatores de risco, como tabaco, álcool e alimentação; a reformulação de espaços urbanos saudáveis, com construção e reativação de ciclovias, parques, praças e pistas de caminhada; as parcerias intersetoriais; e a mobilização social, dentre outros.

A OMS define atividade física como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que requeiram gasto de energia, o que inclui aqueles praticados durante o tra-

balho, jogos, execução de tarefas domésticas, viagens e em atividades de lazer. No entanto, o termo 'atividade física' não deve ser confundido com 'exercício', que corresponde a uma subcategoria da atividade física, sendo ele planejado, estruturado, realizado de forma repetida e com o objetivo melhorar ou manter um ou mais componentes do condicionamento físico.<sup>(20)</sup>

A inatividade física cresce em muitos países e aumenta o impacto das DCNT, afetando a saúde geral mundo afora. Pessoas pouco ativas têm entre 20 a 30% mais risco de morte quando comparadas com aquelas que praticam pelo menos 30 minutos de atividade física moderada na maioria dos dias da semana.<sup>(20)</sup> A recomendação da OMS é de que crianças e adolescentes pratiquem 60 minutos de atividade física moderada à intensa por dia, e que os adultos (maiores de 18 anos) pratiquem 150 minutos de atividade de intensidade moderada por semana. Em todas as idades, os benefícios de ser fisicamente ativo superam os eventuais danos, decorrentes de lesões.<sup>(21)</sup>

De acordo com Malta e Silva Jr.,<sup>(22)</sup> foram estabelecidas, até 2022, metas para monitoramento desse plano de enfrentamento, como, por exemplo, o aumento dos níveis de atividade física em 10% e a redução do sedentarismo, também em 10%. Ainda diversos países membros na OMS contribuem para a efetivação do Plano de Ação Global para a Prevenção e Controle de Doenças Não Transmissíveis (2013-2020), tendo como alvo previsto de ação voluntária a redução da inatividade física em 10% e da mortalidade precoce por doenças crônicas em 25%.<sup>(23)</sup>

A inserção das práticas corporais/atividade física como prioridade da Política Nacional de Promoção da Saúde deve se fundamentar em uma concepção da promoção da saúde apoiada em processos educativos, na superação de barreiras, na busca de melhorias ambientais, na mobilidade urbana, na ação articulada intersetorial e na redução das iniquidades sociais.<sup>(15)</sup>

## A questão dos comportamentos

Mundialmente, a prevalência e a incidência de sobrepeso e obesidade na infância e adolescência têm crescido e, com elas, cresce também a prevalência de problemas de saúde associados e de riscos para a saúde mental.<sup>(24)</sup> Por ser a obesidade uma condição de etiologia multifatorial, os programas que se voltam à sua prevenção e ao seu controle em crianças e adolescentes têm apresentado uma multiplicidade de métodos, o que dificulta o estabelecimento de resultados consensuais.<sup>(25)</sup>

É de extrema importância que sejam identificados fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento da obesidade na infância e que se atue sobre eles, de modo a prevenir riscos maiores à saúde das crianças.<sup>(24)</sup> Mudanças de estilo de vida, incluindo a redução da ingesta calórica, a diminuição do sedentarismo e o aumento da atividade física, têm sido recomendados para a prevenção e o tratamento da obesidade em crianças e adolescentes, mas parecem ter impacto positivo também nas demais crianças em contexto escolar.

A observação das interações familiares e do padrão de comportamentos dos pais (tanto a presença de fatores de proteção quanto de risco, como o sobrepeso, obesidade e demais riscos físicos e psíquicos) também deve se realizar, pois tem influência no ganho de peso da criança ao longo do tempo.<sup>(24)</sup> Estudo

realizado em Jundiaí (SP) avaliou o impacto da ação de alunos treinados sobre prevenção do risco cardiovascular avaliado pela escala de Framingham. Os autores concluíram que a orientação sobre risco cardiovascular a alunos reduziu o número de fatores de risco dos pais após 10 meses de acompanhamento.<sup>(26)</sup>

Além disto, estudos têm apontam que, após período de capacitação de crianças e adolescentes aos fatores de risco para a DCV, obtém-se um efeito de sensibilização significativamente superior quando comparado a parentes e educadores.<sup>(27)</sup> Tais medidas são fundamentais e convergem virtuosamente na cadeia de transmissão do conhecimento, propiciando a união do conhecimento científico à ações pragmáticas e potencialmente impactantes.<sup>(28)</sup>

As implicações do papel da família (mãe ou pai) na obesidade dos filhos também podem estar relacionadas com crenças pessoais, familiares e culturais, que, por sua vez, constituíam obstáculos para a adoção de comportamentos mais saudáveis. De acordo com Camargo et al., a própria dificuldade dos pais em reconhecer e perceber o estado corporal das crianças também pode estar relacionada com estas crenças e comprometer a intervenção preventiva e de manejo da obesidade da criança.<sup>(28)</sup>

As estratégias para a prevenção de DCV, do diabetes, do sobrepeso e da obesidade, voltadas à população de crianças e adolescentes, devem levar em conta os múltiplos determinantes e condicionantes da situação de risco evidente e potencial para estas condições (incluindo a diminuição das atividades físicas pela ampliação de hábitos sedentários mundialmente, a oferta de *fastfoods*, a diminuição de espaços adequados para a prática segura de atividades físicas em contextos urbanos, a influência da mídia sobre o comportamento alimentar, entre outras), considerando-se as características dos próprios indivíduos e de suas famílias, e também sua condição social.

A especificidade da faixa etária a que se destina a intervenção para a prevenção e o controle da obesidade também é um fator fundamental. Em geral, crianças de pouca idade têm menos autonomia para a escolha e a preparação dos próprios alimentos, sendo seus hábitos alimentares bastante influenciados pelos hábitos alimentares de suas respectivas famílias, além de sua maior suscetibilidade à influência da mídia para o consumo de alimentos processados e industrializados, em sua associação com a propaganda que utiliza personagens de TV e elementos lúdicos em suas embalagens e promoções.

Por outro lado, esta mesma condição de aprendizagem por meio de exemplos, e a avidez e a curiosidade por novos aprendizados e situações, além da competitividade em jogos cooperativos e da solidariedade estimulada para a consecução de objetivos comuns, podem ser ferramentas bastante favoráveis para que a criança participe ativamente da mudança das condições de risco – para sua própria saúde e até mesmo a de seus pais.

Especialmente quanto aos programas de manejo da obesidade direcionados aos adolescentes, uma questão crítica se faz presente, uma vez que, frequentemente, estes programas são somente versões adaptadas daqueles desenvolvidos para a população infantil (a maioria deles com um grande foco na família) ou reproduzem integralmente programas voltados à população adulta, não reconhecendo as especificidades da faixa etária

de adolescentes, para quem os pares no grupo (os amigos, por exemplo) poderiam ter tanta ou mais influência do que a opinião ou o exemplo dos familiares.<sup>(28)</sup>

Mudanças nas intervenções são necessárias, do ponto de vista das estratégias, que podem ser mais colaborativas do que normativas no tratamento e na prevenção da obesidade em crianças e adolescentes, e também com relação ao foco, para se evitar que recaia no sujeito e na doença. É necessário englobar o ambiente no qual este indivíduo está inserido, com a efetiva participação da comunidade<sup>(29)</sup>. Essencialmente, a prevenção e o manejo dos riscos da obesidade infantil derivam de mudanças comportamentais (seja na alimentação, no exercício físico, no estilo de vida e nas relações interpessoais) estimuladas por estratégias que, atualmente, já vêm sendo desenvolvidas por programas formais de monitorização pactuada e intersetorial, em países como Espanha, Japão, México, Canadá, Estados Unidos, Índia e Brasil, entre outros. A participação mais ativa no grupo, os espaços para diálogos entre pares sobre a saúde, o autocontrole e autocuidado são exemplos.

No entanto, medidas de efetividade de intervenções multiprofissionais realizadas em contexto de comunidades (como as escolas, por exemplo), para prevenção e manejo da obesidade, ainda são limitadas, porque nem todas as mudanças podem ser medidas por padrões controlados e avaliadas qualitativamente, sendo necessário o uso de outros padrões de monitoramento. Quando acessamos medidas de efetividade das intervenções sobre a prevalência de obesidade, é necessário notar que, por vezes, apenas a contribuição para se evitar o aumento do desenvolvimento da obesidade já pode ser considerado um fator de sucesso da intervenção.

É necessário também considerar que uma intervenção efetiva em saúde seria aquela que, segundo critérios de própria Política Nacional de Promoção de Saúde e da portaria 2.446,<sup>(11)</sup> pautaria-se em valores como solidariedade, felicidade (como autopercepção de satisfação), reconhecimento das potencialidades, ética, humanização, corresponsabilização, inclusão social, justiça social e respeito às diversidades.

Medidas de sucesso da intervenção deveriam alternar padrões quantificáveis (como o aumento da atividade física em 10%, a manutenção ou interrupção de ganho de peso para as crianças pequenas, a perda de 10% do peso corporal em adolescentes, os dias e horários de atividade física por semana, as demais medidas antropométricas, a redução do número de horas de videogame etc.) com padrões de satisfação subjetiva, empoderamento, autocontrole, autonomia e criatividade, entre outros.

A prevenção e o controle das DCNT e de seus fatores de risco é fundamental para evitar um crescimento epidêmico destas doenças e suas consequências nefastas para a qualidade de vida e o sistema de saúde no país. Tais ações devem ter início na infância e adolescência, para precocemente identificarem e prevenirem potenciais fatores de risco para a DCV de maneira prematura. É universal o reconhecimento de que os melhores resultados na redução do risco cardiovascular têm sido obtidos de intervenções na infância e na adolescência, com o uso de ações e medidas educativas, intervenções multidisciplinares e de cunho biopsicossocial, que visam à promoção de saúde.

## CONCLUSÃO

Torna-se imprescindível alertar e orientar o indivíduo em fase de desenvolvimento intelectual e social, a partir de diversas ações educativas sobre a prevenção e a promoção da saúde cardiovascular, por meio de uma alimentação balanceada, do incentivo à prática de atividade física, da orientação sobre hábitos nocivos (álcool, tabaco e drogas ilícitas) e de intervenções em nível biopsicossocial, bem como contribuir à conscientização de pais e responsáveis diretos pela formação moral de crianças sobre a importância da adoção de hábitos saudáveis, relativos à educação alimentar e nutricional; ainda, deve-se zelar pela oferta de refeições que cubram suas necessidades nutricionais.

A importância da atividade física, e a prevenção e controle do consumo de álcool, tabaco e outras substâncias ilícitas também são imprescindíveis na formação da criança, que atua como multiplicadora do conhecimento construído coletivamente e transformadora das condições de saúde em qualquer meio que esteja presente. Com isso, espera-se que seja possível deter o avanço da epidemia de obesidade que hoje afeta os indivíduos em nosso país, proporcionando cuidado efetivo e promovendo saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Relatório Mundial de Doenças Não Transmissíveis. Geneva: OMS; 2011.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil por sexo e idade: 1980-2050. Revisão 2008. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
3. Brasil. Ministério da Saúde. VIGITEL Brasil 2014. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2014 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015. [citado 2016 Nov 21]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2014.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf)
4. McMahan CA, McGill HC, Gidding SS, Malcom GT, Newman WP, Tracy RE, Strong JP; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. PDAY risk score predicts advanced coronary artery atherosclerosis in middle-aged persons as well as youth. *Atherosclerosis*. 2007;190(2):370-7.
5. Pellanda L, Saraiva JF. Promoção de saúde e prevenção cardiovascular em crianças e adolescentes: obesidade e dislipidemias In: Magalhães CC, Serrano Junior V, Consolim-Colombo FM, Nobre F, Fonseca FA, Ferreira JF, editores. *Tratado de Cardiologia SOCESP*. Barueri (SP): Manole; 2014. p.6-17.
6. Schramm JM, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AM, Portela MC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doenças no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2004;9:897-908.
7. Schmidt MI, Hoffmann JF, Diniz MF, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetology & Metabolic Syndrome* [Internet]. 2014[cited 2015 Jun 21];6:123-31. Available from: <http://www.dmsjournal.com/content/pdf/1758-5996-6-123.pdf>
8. Malta DC, Sardinha LM, Mendes I, Barreto SM, Giatti L, Castro IR, et al. Prevalência de fatores de risco e proteção de doenças crônicas não transmissíveis em adolescentes: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE), Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2010;15 (Supl. 2):3009-19.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de Ações Estratégicas para o enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília (DF): MS; 2011. [citado 2015 Jan 21]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_acoes\\_enfrent\\_dcnt\\_2011.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf)
10. Cecchini M, Sassi F, Lauer JA, Lee YY, Guajardo-Barron V, Chisholm D. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost effectiveness. *Lancet*. 2010; 376(9754):1775-84.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.466, de 11 de novembro de 2014. Redefine a Política Nacional de Promoção da Saúde (PNPS). Brasília (DF) MS; 2014.[citado 2015 Jun 21]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2446\\_11\\_11\\_2014.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2446_11_11_2014.html)
12. Abegunde DO, Mathers CD, Adam, Ortegón M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2007;370(9603):1929-38.
13. Organização Pan-Americana da Saúde. Cuidados inovadores para condições crônicas: organização e prestação de atenção de alta qualidade às doenças crônicas não transmissíveis nas Américas. Washington, DC: OPAS, 2015. [citado 2015 Jun 21]. Disponível em: [http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=29753&lang=es](http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=29753&lang=es)
14. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
15. Malta DC, Silva M, Albuquerque G, Amorim R, Rodrigues G, Silva T, et al. Política Nacional de Promoção da Saúde, descrição da implementação do eixo atividade física e práticas corporais, 2006 a 2014. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2014;19(3):286-99.
16. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattignery WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-6.
17. Saraiva JF, Timerman A, Saraiva A, Avezum A, Mendes JR. Prevalence of excess body weight in a student population of Campinas City, Brazil. *Eur J Prevent Cardiol*. 2014;21:S1-S6.
18. Saraiva DJ, Avezum A, Timerman A, Cesar LA, Mendes JR, Magalhães CC, et al. Sedentarism as a stress generator in a Young student population *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:S1-S6.
19. Peñalvo JL, Céspedes J, Fuster V. The prevalence of cardiovascular risk factors continues increasing, as its onset is drifting toward. *Semin Thorac Surg*. 2012;24(4):238-40.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 719, de 07 de abril de 2011. Institui o Programa Academia da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasília (DF): MS; 2011.
21. Organização Mundial da Saúde (OMS). Atividade Física [Internet]. Folha informativa no. 385 de fevereiro de 2014. [citado 2015 Dec 21]. Disponível em: [http://actbr.org.br/uploads/conteudo/957\\_FactSheetAtividadeFisicaOMS2014\\_port\\_REV1.pdf](http://actbr.org.br/uploads/conteudo/957_FactSheetAtividadeFisicaOMS2014_port_REV1.pdf)
22. Malta DC, Silva Junior JB. O plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013;22 (1):151-64.
23. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020 [Internet]. Geneva; WHO; 2014. [cited 2016 Jun 21]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1)
24. Grube M, Bergmann S, Keitel A, Herfuth-Majstorovic K, Wendt V, von Klitzing K, Klein AM. Obese parents - obese children? Psychological-psychiatric risk factors of parental behavior and experience for the development of obesity in children aged 0-3: study protocol. *BMC Public Health*. 2013;13:1193.
25. Martin A, Saunders DH, Shenkin SD, Sproule J. Lifestyle intervention for improving school achievement in overweight or obese children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;14(3):CD009728.
26. Fornari L, Giuliano AF, Pastana A, Vieira C, Caramelli B. Children First Study: how an educational program in cardiovascular prevention at school can improve parents' cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;20(2):301-9.
27. Simão AF, Prêcoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JF, Oliveira GM; Brazilian Society of Cardiology. I cardiovascular prevention guideline of the Brazilian Society of Cardiology - executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(5):420-31.
28. Camargo AP, Barros Filho AA, Monteiro MA, Giglio JS. A não percepção da obesidade pode ser um obstáculo no papel das mães de cuidar de seus filhos. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2013;18(2):323-33.
29. Fonseca H, Palmeira AL, Martins SC, Falcato L, Quaresma A. Managing paediatric obesity: a multidisciplinary intervention including peers in the therapeutic process. *BMC Pediatr*. 2014; 14:89